

# Fumée de tabac, cigarette électronique et dérivés nicotiques pendant la grossesse: le point de la situation

Dr<sup>s</sup> CÉLINE COLOMB<sup>a</sup>, Pr<sup>s</sup> SYLVAIN BLANCHON<sup>b</sup> et CONSTANCE BARAZZONE-ARGIROFFO<sup>a</sup>

Rev Med Suisse 2020; 16: 357-60

En Suisse, environ 13% des femmes enceintes fument, donnant naissance à plus de 11 000 nourrissons par an exposés au tabac in utero. Si cette proportion est stable depuis les années 2000, celle des nouveaux modes de consommation du tabac et de la nicotine (cigarette électronique, inhalation de tabac chauffé, tabac à priser ou à sucer) est en augmentation. La littérature est unanime sur les effets délétères de l'exposition anténatale au tabac sur le fœtus, avec de multiples conséquences à court et à long terme. Les études disponibles à ce jour suggèrent que l'exposition in utero à l'e-cigarette expose à un profil similaire d'effets secondaires indésirables. Dans cet article, nous revoyons brièvement les données épidémiologiques et mécanistiques connues des effets à court et à long terme de la fumée de tabac et de la nicotine en anténatal.

## Cigarette smoke and nicotine during pregnancy: where are we today?

*In Switzerland, about 13 % of pregnant women smoke, giving birth to more than 11'000 infants per year exposed to tobacco in utero. Although this proportion is stable since the 2000's, the users of nicotine with new devices (electronic cigarettes, inhaled heated tobacco, sniffed or chewed tobacco) are increasing. The literature is unanimous about deleterious effects of prenatal exposure to tobacco smoke on the fetus, with multiple short- and long-term consequences. Available data suggest that in utero exposure to e-cigarette could also expose the fetus to a similar profile of adverse effects. In this article, we review briefly the known epidemiological and mechanistic data on the short- and long-term effects of prenatal cigarette smoke and nicotine consumption.*

## INTRODUCTION

La consommation de tabac durant la grossesse est aujourd'hui encore le principal facteur de risque modifiable de morbi-mortalité, aussi bien chez la mère que chez l'enfant à naître.<sup>1</sup> Les nouveaux modes de consommation de tabac et de nicotine et leurs conséquences sont moins connus. L'objectif de cet article est de revoir les données épidémiologiques de la

consommation de tabac et de ses dérivés durant la grossesse et de rappeler les principaux effets indésirables à court et à long terme liés à l'exposition in utero.

## CONSOMMATION DU TABAC ET ALTERNATIVES

La fumée de tabac est un mélange hétérogène contenant plus de 4000 composés, y compris de la nicotine, du monoxyde de carbone (CO) et des métaux lourds.<sup>2</sup> Ces composés sont présents dans la fumée inhalée et exhalée, rendant les risques d'exposition au tabagisme passif des femmes enceintes également conséquents.

Les SEDN (Systèmes Électroniques de Délivrance de Nicotine), couramment appelés cigarettes électroniques ou e-cigarettes, ont été développés au début des années 2000. Une immense variété de tailles, de formes, de couleurs et de contenus existe à l'heure actuelle, sur un marché en constante expansion et peu réglementé. Ces dispositifs de vapotage produisent un aérosol sans combustion, à partir d'un liquide composé d'un mélange contenant principalement du propylène glycol, de la glycérine et des arômes alimentaires, avec ou sans nicotine.

Les produits de tabac chauffés (Iqos et Glo) utilisent des bâtonnets de tabac (sticks) qui sont insérés dans un dispositif doté d'un élément chauffant alimenté par une batterie. La température, d'environ 250 à 300°C, permet la libération d'un aérosol contenant notamment de la nicotine.

Le tabac à priser (inhalé en l'inspirant par le nez) et le tabac à sucer (couramment appelé Snus, qui se coince entre la gencive et la joue) permettent l'absorption de nicotine par la muqueuse nasale ou buccale. Le Snus, déjà très répandu dans les pays scandinaves, a été autorisé à la vente en Suisse en 2019.

Pour rappel, l'autorisation de nicotine dans les e-cigarettes fait suite à une décision d'avril 2018 du Tribunal Administratif Fédéral. Une loi fédérale sur les produits du tabac et les e-cigarettes est en cours d'élaboration en Suisse et devrait entrer en vigueur fin 2021. Actuellement, l'e-cigarette a le statut juridique de «produit usuel» et n'est à ce titre pas soumise aux législations des produits du tabac. La vente et la publicité sont donc libres – sans restriction envers les mineurs – et ces produits ne sont pas affectés par la loi protégeant contre le tabagisme passif.

<sup>a</sup>Unité de pneumologie pédiatrique, Département de la Femme, Enfant et Adolescent, Service des spécialités pédiatriques, HUG, 1211 Genève 14. <sup>b</sup>Unité de pneumologie et de mucoviscidose pédiatrique, Département Femme-Mère-Enfant, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne, celine.colomb@hcuge.ch | sylvain.blanchon@chuv.ch constance.barazzone@hcuge.ch

## ÉPIDÉMIOLOGIE

La prévalence du tabagisme en Suisse chez les personnes de plus de 15 ans s'élevé à 27,1% (31,7% chez les 15-24 ans), avec 23,3% des femmes et 31% des hommes fumeurs en 2017 selon l'Office fédéral de la santé publique (OFSP).

Chez la femme enceinte, la prévalence de fumeuses est stable à 13-14% en Suisse depuis 2001. Comparativement, elle était de 8,1% en Europe mais de 17,4% aux États-Unis en 2018.<sup>3</sup> Selon l'OFSP, plus de la moitié des femmes fumeuses arrêtent leur consommation lorsqu'elles apprennent leur grossesse, 40,7% d'entre elles la réduisent et 3,7% continuent à fumer de la même façon. Ces chiffres doivent faire suspecter qu'une proportion significative des fumeuses d'e-cigarettes va suivre le même chemin durant la grossesse.

La consommation d'e-cigarettes est moins étudiée. En 2016, 15% de la population suisse avait essayé au moins une fois, contre 6,7% en 2013 selon l'OFSP. Cette tendance s'observe également chez l'adolescent,<sup>4</sup> de façon particulièrement pré-occupante puisqu'il s'agit d'une population plus à risque de continuer à fumer à long terme et de se tourner vers la cigarette classique. Une étude récente réalisée aux États-Unis montre pendant la grossesse une proportion similaire de fumeuses de cigarettes traditionnelles (5,62%) et de fumeuses d'e-cigarettes (6,5%), avec également 8,5% de double-consommatrices.<sup>5</sup> De façon notable, de nombreuses fumeuses ont rapporté être passées de la cigarette classique à l'e-cigarette durant leur grossesse, étonnamment sans être conscientes de la nature addictive de ces produits ni de leur teneur en nicotine.

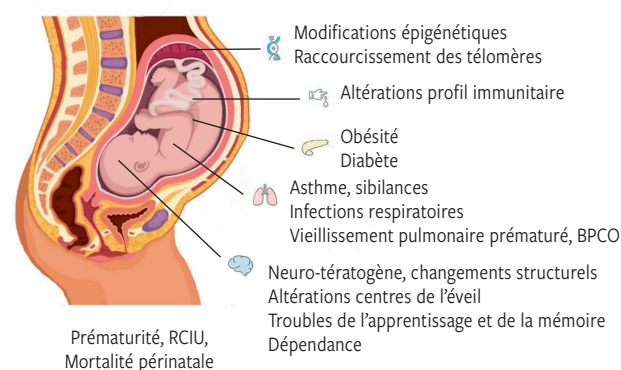
Les différents effets de la consommation de tabac et de l'exposition à la nicotine durant la grossesse sont résumés dans la **figure 1**.

## Effets pendant la grossesse et la période néonatale

Les complications de la grossesse en lien avec le tabac ont été étudiées depuis plus de 40 ans.<sup>6</sup> La nicotine est la substance la plus étudiée. Elle traverse la barrière hématoplacentaire et se

**FIG 1** Effets de la nicotine ou de l'exposition à la cigarette in utero

BPCO: bronchopneumopathie chronique obstructive; RCIU: retard de croissance intra-utérin.



lie aux récepteurs cholinergiques, essentiellement dans le poumon et dans le cerveau du fœtus. De récentes évidences attestent qu'elle est responsable d'une grande partie des effets indésirables foetaux et néonataux secondaires à l'exposition in utero au tabac.<sup>7</sup>

La phase solide de la combustion du tabac qui s'accumule sur la peau et les muqueuses est également fœtotoxique, tout comme le cadmium, un des métaux lourds associé à un retard de croissance intra-utérin (RCIU). Le monoxyde de carbone ou CO modifie l'affinité de l'O<sub>2</sub> pour l'hémoglobine, diminuant la quantité d'oxygène délivrée à l'unité fœtoplacentaire et provoquant ainsi également un RCIU.

L'exposition in utero au tabac augmente également les risques de grossesse ectopique, de placenta prævia, d'accouchement prématuré, de malformation congénitale et au final de mort périnatale.<sup>8</sup>

Enfin, le tabagisme maternel pendant la grossesse entraîne une augmentation du risque de mort subite du nourrisson (SIDS) avec un risque relatif entre 2,4 et 3,<sup>9</sup> via une réduction de la réponse surrénalienne au stress, une diminution de la réponse cardiaque aux stimulations adrénérgiques et une modification du contrôle des centres cardiorespiratoires et des centres de l'éveil,<sup>10</sup> engendrant une altération de la réponse à l'hypoxie.<sup>11</sup> Aux États-Unis, l'exposition anténatale au tabac est responsable d'un quart à un tiers des SIDS.<sup>9</sup>

## Effets à long terme

## Effets sur la fonction pulmonaire et atteintes pulmonaires associées

Fumer durant la grossesse affecte négativement le développement pulmonaire foetal, résultant chez l'enfant à naître en une altération structurelle entraînant une diminution de la fonction pulmonaire qui pourrait perdurer jusqu'à l'âge adulte.

De très nombreuses études épidémiologiques attestent de l'effet délétère de l'exposition prénatale au tabagisme, rapportant une diminution des débits expiratoires forcés et de la compliance pulmonaire, une augmentation de la prévalence d'asthme et de sibilances chez l'enfant ainsi qu'une augmentation des hospitalisations pour infections respiratoires.<sup>7</sup> L'association entre exposition au tabac in utero et asthme est particulièrement forte chez les enfants présentant un petit poids de naissance, passant d'un risque relatif de 1,3 à 8,8. Les modèles animaux ont permis d'identifier les changements structurels sous-jacents, avec notamment une modification des voies de conduction (augmentation des voies aériennes de petit diamètre, plus tortueuses) et une raréfaction des alvéoles (qui augmentent en taille et diminuent en nombre, entraînant une diminution de la surface d'échange alvéolo-capillaire).<sup>12</sup>

Sur l'ensemble de ces points, les études confirment l'impact d'une exposition uniquement prénatale, mais l'effet est souvent plus important en cas d'exposition combinée pré et postnatale.<sup>13</sup> Ces effets étant surtout médiés par la nicotine,<sup>7</sup> il est à craindre qu'une exposition in utero à l'e-cigarette ou aux autres produits dérivés du tabac engendre des conséquences similaires chez l'enfant à naître. En effet, même si le retard de croissance chez l'animal n'est en général pas observé avec la

nicotine seule, les effets de cette substance sur le développement pulmonaire et cérébral ont été largement démontrés.<sup>10</sup>

À plus long terme, l'association entre les dommages pulmonaires précoces – médiés par l'exposition au tabac pré- et post-natale et par les affections respiratoires telles que l'asthme ou les infections – et le développement chez l'adulte de pathologies chroniques telles que la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) a fait l'objet de beaucoup d'attention, avec une forte association relevée.<sup>14</sup>

Dernièrement, certaines études ont évoqué une signature épigénétique témoignant de l'exposition prénatale au tabac. La plupart des études chez l'homme ont été effectuées sur cellules du cordon et sur placenta,<sup>15</sup> avec des modifications spécifiques retrouvées dans la méthylation de l'ADN de certains gènes impliqués dans la détoxification des composants de la fumée de tabac ainsi que dans la régulation immunitaire par exemple.<sup>15</sup> Ce type de mécanisme a été avancé comme pouvant participer au développement ultérieur de pathologies pulmonaires même à très long terme. En effet, une étude norvégienne suggère des effets transgénérationnels, avec une augmentation du risque d'asthme chez les enfants dont la mère a été exposée in utero à la fumée de tabac, indépendamment de son propre statut (fumeuse ou non).<sup>16</sup>

Une étude récente a par ailleurs montré que la longueur des télomères était significativement plus courte chez l'enfant exposé in utero au tabac, engendrant ainsi un vieillissement prématuré.<sup>17</sup> Une autre étude chez l'homme a montré une association significative entre l'exposition in utero à la fumée de tabac au début de la grossesse et un raccourcissement des télomères dans le poumon en développement, suggérant que l'effet néfaste de l'exposition au tabac sur les séquelles à long terme pourrait commencer aux premiers stades de la grossesse.<sup>18</sup>

Au total, l'exposition à la nicotine in utero ne permet pas que l'enfant à naître puisse atteindre son plein potentiel pulmonaire tel que présenté dans la **figure 2**. La trajectoire de son devenir respiratoire est modifiée, le rendant plus susceptible au développement de pathologies dégénératives de l'adulte et à un vieillissement pulmonaire prématuré.<sup>12</sup>

#### Effets sur le système nerveux

La nicotine traverse librement le placenta et se lie aux récepteurs nicotiques dans le cerveau fœtal. Ces derniers sont actifs dès les stades précoces du développement cérébral et agissent comme des canaux ioniques régulant notamment la croissance neuronale, la plasticité synaptique, le relargage de neurotransmetteurs et l'apoptose cellulaire.<sup>11</sup>

Des études chez le rat ont montré que la nicotine exerce un effet neurotératogène via des altérations dans l'architecture synaptique. Les biomarqueurs de dommages cellulaires mettent en évidence une diminution du nombre de neurones, une axonogenèse tronquée et une synaptogenèse déficiente. Plus troublant, les dommages neuronaux et la perte cellulaire continuent malgré un arrêt de l'exposition à la nicotine, ce qui constitue un risque d'effets secondaires tardifs – et pourrait modifier entièrement la trajectoire du développement cérébral.<sup>10</sup>

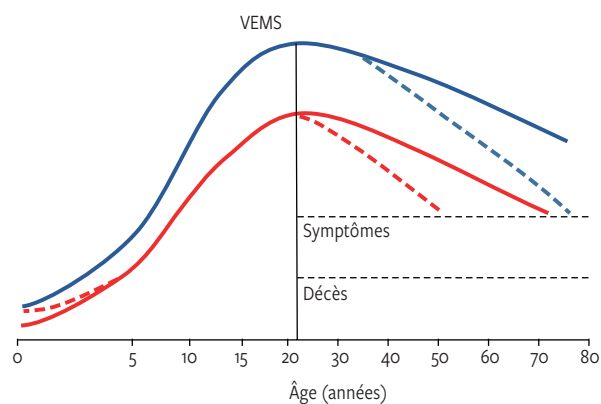
**FIG 2**

#### Origines précoces du déclin de la fonction pulmonaire

Chez l'enfant sain, la croissance du poumon et de la cage thoracique permet d'atteindre la capacité pulmonaire maximale vers l'âge de 22 ans (ligne bleue continue). Par la suite, on observe des changements progressifs relativement lents liés au vieillissement, ou une accélération du déclin (ligne bleue pointillée) en raison des effets du tabagisme par exemple. Lorsqu'un enfant naît avec une fonction pulmonaire sous-optimale en raison de dommages intra-utérins (ligne rouge continue), ou que la croissance ou la fonctionnalité de ses poumons est altérée au cours des premières années de sa vie (ligne pointillée rouge), la fonction pulmonaire pourrait s'en trouver réduite tout au long de l'enfance.

Les personnes dont la fonction pulmonaire n'a pas atteint sa valeur optimale à l'âge adulte peuvent développer une maladie respiratoire symptomatique à mesure qu'elles vieillissent, même en l'absence d'autres facteurs favorisants. L'apparition des symptômes surviendra plus tôt en présence de facteurs de risque supplémentaires pour le vieillissement accéléré des poumons (ligne pointillée rouge).

VEMS: volume expiratoire maximum par seconde.



(D'après réf. 13).

Par ailleurs, une diminution du volume cérébral global a été observée à l'IRM chez le fœtus humain exposé au tabac in utero. Dans l'enfance, on retrouve également une atteinte structurelle avec une diminution du volume cérébral total et du volume de la matière grise ainsi qu'un amincissement cortical principalement au niveau frontal, pariétal et précentral.<sup>19</sup> Les implications cliniques de ces observations ne sont pas toujours comprises.

Les études animales examinant les effets de l'exposition prénatale à la nicotine sur le développement cognitif suggèrent une altération globale de l'apprentissage et de la mémoire. Chez l'homme, il existe même une association entre l'exposition in utero au tabac et l'augmentation du risque de dépendance à la nicotine chez la descendance.<sup>20</sup>

#### Autres effets

Parmi tous les effets néfastes décrits à ce jour, qui ne peuvent être rapportés ici de façon exhaustive, il faut encore relever une altération du profil immunitaire, rendant l'enfant exposé plus susceptible aux infections.<sup>15</sup> Un risque de développer une obésité, un diabète ou une hypertension à l'âge adulte a également été rapporté.<sup>21</sup> Pour toutes ces maladies qui surviennent à l'âge adulte ou jeune adulte, l'exposition prénatale aurait un effet d'amorçage (primer) prédisposant ainsi l'organe en question à être plus facilement endommagé lors d'une deuxième agression (théorie de Barker).<sup>22</sup>

## CONCLUSION

La toxicité de la fumée de tabac pendant la grossesse n'est plus à prouver, celle de l'e-cigarette et autres dérivés du tabac n'est pour l'instant pas suffisamment étudiée pour permettre de les recommander comme alternative pendant la grossesse. De plus, de nombreux effets toxiques de la nicotine ont été décrits chez l'animal, rendant l'innocuité de l'e-cigarette et des autres produits dérivés du tabac très peu probable. La composition des produits n'est en outre pas réglementée à l'heure actuelle et n'est pas toujours détaillée, exposant à un risque d'inhalation de substances aux effets indésirables encore largement méconnus. L'augmentation quasi exponentielle de la prévalence de ce type de consommation chez l'adolescent – et a fortiori chez la femme en âge de procréer – suscite un fort degré d'inquiétude.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

## IMPLICATIONS PRATIQUES

- En Suisse, la prévalence du tabagisme durant la grossesse est stable à 13% depuis 20 ans
- La consommation d'e-cigarette et d'autres dérivés contenant de la nicotine est quant à elle en augmentation, notamment parmi les futures mères
- Les effets indésirables de l'exposition à la fumée de tabac sur l'enfant à naître sont nombreux à court et à long terme et semblent s'étendre aux générations futures par le biais de mécanismes épigénétiques
- Les données permettent de suggérer des effets similaires pour les fœtus exposés à l'e-cigarette et aux autres dérivés nicotiques

- 1 Crume T. Tobacco Use During Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2019;62:128-41. doi:10.1097/GRF.0000000000000413
- 2 McDonnell BP, Regan C. Smoking in pregnancy: pathophysiology of harm and current evidence for monitoring and cessation. *Obstet Gynecol* 2019;21:169-75. doi:10.1111/tog.12585
- 3 Lange S, Probst C, Rehm J, Popova S. National, regional, and global prevalence of smoking during pregnancy in the general population: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health* 2018;6:e769-76. doi:10.1016/S2214-109X(18)30223-7
- 4 Grana R, Benowitz N, Glantz SA. E-Cigarettes: A Scientific Review. *Circulation* 2014;129:1972-86. doi:10.1161/CIRCULATION-NAHA.114.007667
- 5 Wagner NJ, Camerota M, Propper C. Prevalence and Perceptions of Electronic Cigarette Use during Pregnancy. *Matern Child Health J* 2017;21:1655-61. doi:10.1007/s10995-016-2257-9
- 6 National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US), 2014. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/. Accessed November 5, 2019.
- 7 \*Spindel ER, McEvoy CT. The Role of Nicotine in the Effects of Maternal Smoking during Pregnancy on Lung Development and Childhood Respiratory Disease. Implications for Dangers of E-Cigarettes. *Am J Respir Crit Care Med* 2016;193:486-94. doi:10.1164/rccm.201510-2013PP
- 8 Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016;184:87-97. doi:10.1093/aje/kwv301
- 9 Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, et al. Infant Morbidity and Mortality Attributable to Prenatal Smoking in the US. *Am J Prev Med* 2010;39:45-52. doi:10.1016/j.amepre.2010.03.009
- 10 \*England LJ, Aagaard K, Bloch M, et al. Developmental toxicity of nicotine: A transdisciplinary synthesis and implications for emerging tobacco products. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;72:176-89. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.11.013
- 11 Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development. *Birth Defect Res C* 2008;84:30-44. doi:10.1002/bdrc.20118
- 12 \*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. *IJERPH* 2011;8:875-98. doi:10.3390/ijerph8030875
- 13 \* Stocks J, Hislop A, Sonnappa S. Early lung development: lifelong effect on respiratory health and disease. *Lancet Respir Med* 2013;1:728-42. doi:10.1016/S2213-2600(13)70118-8
- 14 Savran O, Ulrik CS. Early life insults as determinants of chronic obstructive pulmonary disease in adult life. *COPD* 2018;13:683-93. doi:10.2147/COPD.S153555
- 15 \*Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest* 2016;149:552-61. doi:10.1378/chest.15-1858
- 16 Magnus MC, Haberg SE, Karlstad O, et al. Grandmother's smoking when pregnant with the mother and asthma in the grandchild: the Norwegian Mother and Child Cohort Study. *Thorax* 2015;70:237-43. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-206438
- 17 Ip P, Chung BHY, Ho FKW, et al. Prenatal Tobacco Exposure Shortens Telomere Length in Children. *NICTOB* 2017;19:111-8. doi:10.1093/ntr/ntw139
- 18 Mirzakhani H, De Vivo I, Leeder JS, et al. Early pregnancy intrauterine fetal exposure to maternal smoking and impact on fetal telomere length. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;218:27-32. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.013
- 19 El Marroun H, Schmidt MN, Franken IHA, et al. Prenatal Tobacco Exposure and Brain Morphology: A Prospective Study in Young Children. *Neuropsychopharmacol* 2014;39:792-800. doi:10.1038/npp.2013.273
- 20 Shenassa ED, Papandonatos GD, Rogers ML, Buka SL. Elevated Risk of Nicotine Dependence Among Sib-pairs Discordant for Maternal Smoking During Pregnancy: Evidence from a 40-year Longitudinal Study. *Epidemiology* 2015;26:441-7. doi:10.1097/EDE.0000000000000270
- 21 Behl M, Rao D, Aagaard K, et al. Evaluation of the Association between Maternal Smoking, Childhood Obesity, and Metabolic Disorders: A National Toxicology Program Workshop Review. *Environ Health Perspect* 2013;121:170-80. doi:10.1289/ehp.1205404
- 22 Barker D. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;327:1077-81. doi:10.1016/S0140-6736(86)91340-1

\* à lire

\*\* à lire absolument