HAL
open science

Étude de prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez 700 femmes enceintes : étude GTOX

Sandrine Lamy

To cite this version:

Sandrine Lamy. Étude de prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez 700 femmes enceintes : étude GTOX. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB111 . tel-02180589

HAL Id: tel-02180589

https://theses.hal.science/tel-02180589

Submitted on 11 Jul 2019

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.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

MEMBRE DE USPC Université Sorbonne Paris Cité

Université Paris Descartes

Ecole doctorale158 Cerveau, cognition, comportement

Laboratoire INSERM UMR 894

Génétique et clinique des comportements addictifs et psychiatriques

102-108 Rue de la Santé 75014 Paris

ETUDE DE PREVALENCE DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL, DE TABAC ET DE CANNABIS CHEZ 700 FEMMES ENCEINTES : ETUDE GTOX

Par Sandrine LAMY

Thèse de doctorat de NEUROSCIENCES

Dirigée par le Pr Florence THIBAUT

Présentée et soutenue publiquement le 13 novembre 2017

Devant un jury composé de :

Pr Nicolas BALLON (PUPH, université de Tours, rapporteur)

Pr Alain DERVAUX (PUPH, université d'Amiens, rapporteur)

Pr Olivier COTTENCIN (PUPH, université de Lille, membre du jury)

Mr Nicolas RAMOZ (CR, HDR, université Paris Descartes, membre du jury)

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement mon directeur de thèse, le Pr Florence Thibaut, qui m'accompagne depuis le début de cette aventure et qui m'a notamment appris la rigueur scientifique dont j'avais besoin pour mener à bien ce travail. Je la remercie pour sa grande disponibilité malgré ses nombreuses obligations professionnelles, pour sa patience à mon égard et pour ses encouragements lorsque le désespoir me gagnait.

Un grand merci aux différents membres du jury qui me font l'honneur d'être présents aujourd'hui : le Pr Ballon, le Pr Benyamina, le Pr Cottencin, le Pr Dervaux et Nicolas Ramoz.

Je souhaite également remercier le Pr Benjamina et le Pr Bellivier qui ont accepté d'appartenir aux comités de thèse durant ces dernières années et qui m'ont apporté leurs conseils.

Ce travail n'aurait pas pu être mené à bien sans le soutien apporté par : le réseau de Périnatalité de Haute-Normandie coordonnée par Catherine Lévèque ; le Pr Stéphane Marret, responsable du service de néonatalogie du CHU de Rouen ; le service de toxicologie du CHRU de Lille et notamment Benjamin Hennart avec qui j'ai collaboré pour les analyses biologiques et le Pr Delphine Allorge ; le Centre d'Investigation Clinique de Rouen et notamment le Dr Anne Cailleux et le Pr Jacques Weber qui m'ont initié à la recherche clinique.

J'ai également une attention particulière pour le service de statistique du CHU de Rouen et en particulier pour Estelle Houivet, sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

Enfin, je n'oublie pas mes proches qui ont su me redonner courage dans les moments difficiles : mes parents, toujours présents et bienveillants ; le Dr Fabienne Sala pour son humour décapant ; le Dr Jean Michel Sigward pour ses remarques toujours perspicaces et enfin le Dr Alain Gérard pour son soutien inconditionnel.

Pour finir, j'ai une pensée posthume pour le Dr Véronique Brossard qui m'a convaincue de réaliser ma thèse de sciences sur ce sujet.

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans cette thèse : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des principales abréviations

ALAT : Alanine Aminotransférase

API : Alcoolisation Ponctuelle Importante

ASAT: Aspartate Aminotransférase

ASI: Addiction Severity Index

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test

CAST: Cannabis Abuse Screening Test

CDT: Transferrine Déficiente en Carbohydrate

cf. : se référer à

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIC/CRB : Centre d'Investigation Clinique/Centre de Ressource Biologique

CIM : Classification Internationale des Maladies

CO : monoxyde de carbone

DETA : acronyme de « Diminuer, Entourage, Trop et Alcool »

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

EAF : Effets de l'Alcool sur le Fœtus

ESCAPAD : Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la Journée d'Appel et de Préparation à la Défense

ESPAD: European School Survey on Alcohol and Others Drugs

EtG: l'Ethyl Glucuronide

EtS: l'Ethyl Sulfate

FAEEs : Fatty Acid Ethyl Esters

FEDER : le Fonds Européen de Développement Régional

GC: module de Chromatographie Gazeuse

GC-MS/MS: Gas Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry

GGT : Gamma- Glutamyl Transférase

HbCO : CarboxyHémoglobine

IC: Intervalle de Confiance

IMC : Indice de Masse Corporelle

INcA : Institut national du cancer

INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.

IREB : Institut de Recherches Scientifiques sur les Boissons

JAPD : Journée d'Appel de Préparation à la Défense

L'AUDIT-C (version raccourcie de l'AUDIT).

LC-MS/MS : chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse

Max / Min : maximum/minimum

MILDT : Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie

MS/MS : la spectrométrie de masse en tandem

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

PC : Périmètre Crânien

PHRC : Programme Hospitalier de recherche clinique

QI : Quotient intellectuel

RR : risque relatif

S.D. : Déviation Standard

SAF : Syndrome d'Alcoolisation Fœtale

SPA : Substances psychoactives

T-ACE est un questionnaire à 4 items (Tolerance, Annoy, Cut down, Eye opener)

TCAF : Troubles Causés par l'Alcoolisation Fœtale

THADA : Trouble avec ou sans Hyperactivité de l'Adulte avec Déficit de l'Attention.

THC : le Δ-9-TétraHydroCannabinol

THC-COOH : 11-nor- Δ9-Carboxy-tétrahydrocannabinol

THC-OH : le 11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol

TREND : Tendances Récentes Et les Nouvelles Drogues

TWEAK: Tolerance, Worried, Eye-opener, Amnesia, (k) Cut down

UPLC en acronyme anglais : chromatographie liquide ultra-haute performance

UPLC-MS/MS: Liquid Chromatography coupled tandem Mass Spectrometry detection

USA: United States of America

VGM: Volume Globulaire Moyen

VIH : virus de l'immunodéficience humaine

Sommaire

Remerciements…….……2

Avertissements……..3

Liste des principales abréviations…….……4

Sommaire……..7

Résumé……..9

Introduction……11

1.1 Prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte en France et dans les autres pays……...…..14
1.1.1 Etat des lieux sur la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte en France……...…...14
1.1.1.1 Consommation de tabac pendant la grossesse en France……..……15
1.1.1.2 Consommation d'alcool pendant la grossesse en France…….……16
1.1.1.3 Consommation de cannabis pendant la grossesse en France……...17
1.1.2 Etat des lieux sur la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis dans les autres pays……17
1.1.2.1 Prévalence de la consommation de tabac pendant la grossesse dans les autres pays……..……17
1.1.2.2 Prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse dans les autres pays…….…..17
1.1.2.3 Prévalence de la consommation de cannabis pendant la grossesse dans les autres pays…….……18
1.2 Conséquences de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse……..20
1.2.1 Conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse et chez le nouveau-né……..…...20
1.2.2 Conséquences de la consommation de tabac pendant la grossesse et chez le nouveau-né……21
1.2.3 Conséquences de la consommation de cannabis pendant la grossesse, chez le nouveau-né et chez l'enfant……24
1.3 Profil des femmes à risque de consommer……26
1.3.1 Profil des femmes à risque de consommer du tabac pendant la grossesse……26
1.3.2 Profil des femmes à risque de consommer de l'alcool pendant la grossesse……..27
1.3.3 Profil des femmes à risque de consommer du cannabis pendant la grossesse……27
1.4 Utilisation de questionnaires pour évaluer la prévalence des consommations pendant la grossesse……28
1.4.1 Questionnaire pour évaluer la consommation de tabac……..28
1.4.2 Questionnaires pour évaluer la consommation d'alcool……..29
1.4.3 Questionnaire pour évaluer la consommation de cannabis……30
1.4.4 L'Addiction Severity Index (ASI)……..31
1.5 Dosages toxicologiques pour évaluer la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse…….32
1.5.1 Marqueurs biologiques de la consommation d'alcool pendant la grossesse……..33
1.5.2 Marqueurs biologiques de la consommation de tabac pendant la grossesse……..36
1.5.3 Marqueurs biologiques de la consommation de cannabis pendant la grossesse……37

Deuxième partie : Matériel et Méthode……..38
1.1 Objectifs de l'étude……..38
1.1.1Primaire……..38
1.1.2 Secondaires……38
1.2 Type d'étude……..39
1.3 Description du protocole……39
1.3.1 Justification de la réalisation de l'étude sur la région rouennaise et du nombre d'inclusion……39

1.3.2 Recherche de facteurs associés aux consommations……...40
1.3.3 Analyse des résultats……..40
1.3.3.1 Estimation de la prévalence……41
1.3.3.2 Recherche de facteurs associés……41
1.3.3.3 Concordance entre les résultats des dosages dans le méconium et la déclaration de consommation par la mère..41
1.3.4 Critères d'inclusion et de non inclusion……42
1.3.4.1 Critères d'inclusion et de non inclusion de la mère……42
1.3.4.2 Critères d'inclusion et de non inclusion de l'enfant……42
1.3.5 Déroulement pratique de l'étude……43
1.3.5.1 Les enquêteurs……43
1.3.5.2 Visite des maternités et organisation sur site……43
1.3.5.3 Information des mères dans les 5 jours qui ont suivi l'accouchement……44
1.3.5.4 Déroulement de l'étude sur site……44
1.3.6 Les données recueillies…….....45
1.3.6.1 Les questionnaires et les données de l'enfant et de la mère……46
1.3.6.2 Analyses toxicologiques dans le méconium……46
1.3.6.2.1 Techniques pour les analyses toxicologiques……46
1.3.6.3 Conservation et gestion des échantillons……..56
1.3.7 Justification de la faisabilité de l'étude et de la zone d'étude……56
1.3.8 Information de la mère……57
1.3.9 Le méconium……..58

Troisième partie : Résultats……59
1.1Introduction générale……..59
1.2 Premier article……60
1.3 Deuxième article……75
1.4 Troisième article……..112
1.5 Description de la population des femmes qui consomment du cannabis……130

Quatrième partie : Discussion……133

Cinquième partie : Conclusion……..144

Annexes……146

Bibliographie……165

RESUME

Introduction : Les études internationales déjà réalisées montrent que la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse peut entraîner des conséquences graves sur la grossesse, le nouveau-né et à plus long terme, sur l'enfant. Les chiffres de prévalence de ces consommations sont souvent sous évalués en France comme dans le monde. Cette étude est la première étude de prévalence en France où on a réalisé un couplage entre les données déclaratives par la mère et les dosages toxicologiques dans le méconium du nouveau-né.

Objectifs de l'étude : (1) Etablir la prévalence de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis chez la femme enceinte en couplant des dosages biologiques (cotinine, marqueur du tabac ; 11-nor- Δ9-carboxy-tétrahydrocannabinol (THC-COOH), marqueur du cannabis et Ethyl Glucuronide (EtG), marqueur de l'alcool) chez le nouveau-né (méconium) avec les données de l'interrogatoire chez la mère réalisé notamment avec l'Addiction Severity Index (ASI, questionnaire validé), (2) réaliser les concordances entre résultats biologiques et questionnaires chez la mère, (3) évaluer les facteurs de risques de consommation d'alcool, de tabac et de cannabis, (4) évaluer le profil des femmes qui poursuivent la consommation de tabac après la découverte de la grossesse.

Matériel et méthodes : L'étude s'est déroulée sur 2 périodes consécutives en 2010 et en 2011 dans les trois maternités de Rouen (Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, hôpital public ; Le Belvédère, clinique privée ; Mathilde, clinique privée). Des enquêteurs ont été chargés de faire passer des questionnaires dont l'ASI à toutes les jeunes accouchées. Les analyses toxicologiques ont été réalisées dans les laboratoires de Lille et de Limoges.

Résultats : 993 accouchements ont eu lieu pendant la période d'inclusion. 724 mères ont été incluses et 645 méconium ont été collectés ; 94% des femmes ont accepté de participer à l'étude. La prévalence de la consommation de tabac est rapportée par 21.2% des femmes pendant la grossesse versus 30.1% avant la grossesse, l'alcool par 15.4% pendant la grossesse versus 57.2% avant la grossesse et le cannabis par 1.0% pendant la grossesse versus 2.9% avant la grossesse. La détection de la cotinine est fortement corrélée à la consommation déclarée de tabac pendant le troisième trimestre (valeur Kappa : 0,79). En outre, la détection dans le méconium semble plus précise dans la prédiction des conséquences néonatales de l'exposition prénatale au tabac comparativement à la déclaration de la mère (au niveau de la taille et du périmètre crânien notamment). En revanche, nous avons trouvé une concordance plus faible entre les interviews de la mère pendant le troisième trimestre et les résultats toxicologiques dans le méconium pour l'EtG et le THC-COOH (valeur Kappa : 0.025 et 0.33 respectivement). En ce qui concerne les analyses multivariées : le fait d'avoir fait des études supérieures diminue le risque de consommer du tabac pendant la grossesse. Le risque est également diminué lorsque la

grossesse est désirée. Le risque est augmenté lorsque le conjoint consomme du tabac et lorsque la femme dit avoir eu des antécédents dépressifs. De la même façon, la femme a plus de risque de poursuivre le tabac pendant la grossesse si son conjoint fume et il est diminué si elle a fait des études supérieures. Le fait d'avoir eu des périodes importantes pendant lesquelles il y a eu des conflits avec le partenaire de vie ou avec un parent proche augmente le risque de consommer de l'alcool pendant la grossesse. Ce risque est également augmenté lorsque la femme a été traitée avant la grossesse pour des problèmes psychologiques ou émotionnels. Nous n'avons pas trouvé de facteurs protecteurs pour la consommation d'alcool. L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée pour le cannabis au vu du manque de puissance.

Conclusion : Les campagnes de prévention devraient être renforcées même dans les familles ayant un statut socioéconomique élevé. Une mauvaise concordance entre le déclaratif et les dosages dans le méconium a été retrouvée surtout pour l'alcool chez les plus fortes consommatrices.

Introduction

Malgré les nombreuses campagnes de prévention menées depuis plusieurs années, la consommation d'alcool et de substances psychoactives (SPA) pendant la grossesse demeure un problème de santé publique majeur en France. Les conséquences de la consommation d'alcool et de SPA chez la femme enceinte portent aussi bien sur la grossesse en elle-même que sur l'enfant à naître. On retrouve, de façon non exhaustive : des complications obstétricales, des risques périnataux, des troubles de croissance, des difficultés d'apprentissage, des troubles cognitifs et du comportement, des pathologies psychiatriques et, enfin, un risque de développer des comportements addictifs à l'adolescence. Le Syndrome d'Alcoolisation Fœtale (SAF) reste la première cause de retard mental évitable en France.

La consommation d'alcool, de tabac et de cannabis par la femme enceinte, au mieux reste stable dans certains pays, mais est globalement en augmentation, en Europe et dans le reste du monde (ceci étant expliqué par le fait que les femmes consomment plus que par le passé). Les modes de consommation ont évolué ces dernières années avec l'apparition du binge-drinking notamment (Murphy et al., 2013) et des polyconsommations (Pichini et al.,2005 ; Lejeune et al., 2013). Les chiffres de prévalence de la consommation d'alcool et de substances psychoactives durant la grossesse sont mal connus en France et sont généralement évalués avec l'utilisation de questionnaires uniquement (enquête Baromètre Santé notamment). En France, on estime que 20 à 30% des femmes enceintes fument du tabac, que 15% au moins consomment de l'alcool, que 3 à 10% consomment du cannabis et que 0.5% à 3% des femmes consomment de la cocaïne durant leur grossesse (Lamy et Thibaut, 2010).

Les études évaluant la prévalence de la consommation d'alcool et de SPA dans le monde sont nombreuses mais extrêmement disparates (Lamy et Thibaut, 2010). Ceci étant largement dû aux méthodologies utilisées :

- Questionnaires seuls (Alvik et al., 2006 ; Aros et al. 2006 ; Colvin et al., 2007 ; Kristjanson et al., 2007)
- Dosages biologiques uniquement (Pichini et al., 2012 ; Williamson et al., 2006 ; Mitsuhiro et al., 2007)
- Méthodes de recrutement (recueil des données dans un seul hôpital ou plusieurs, recrutements non exhaustifs…)
- Recrutement des femmes (disparités socio-économiques, comorbidités psychiatriques, pourcentage plus ou moins important de refus de participation…).

Au vu des données de la littérature, il apparait clairement que les données issues des questionnaires ne sont pas fiables (Bearer et al., 2003 ; Joya et al., 2012 ; Zelner et al., 2012 ; Lange et al., 2014) surtout pour l'alcool, le cannabis et les substances illicites. Les femmes craignent en effet notamment que leur enfant leur

soit retiré. Depuis quelques années, les études chez la femme enceinte utilisent de plus en plus le questionnaire couplé à un dosage biologique.

Au vu de cet état des lieux, nous avons décidé de réaliser une étude épidémiologique transversale multicentrique dans la ville de Rouen (agglomération de 350 000 habitants située en Haute-Normandie). Nous avons proposé l'étude à l'ensemble des jeunes accouchées dans l'une des trois maternités de la ville de Rouen de manière simultanée et durant des périodes d'inclusion identique.

Nous avons couplé les résultats des questionnaires à ceux des dosages toxicologiques dans le méconium des nouveaux nés. Parmi les questionnaires, nous avons utilisé l'Addiction Severity Index (ASI) (version française de la 5ème édition) (McLellan et al., 1992 ; Martin et al., 1996), hétéro-questionnaire standardisé semi-structuré recueillant des informations dans sept domaines de la vie du patient (médical, consommation de substances et d'alcool, relations familiales et sociales, situation légale, emploi et ressources, état psychologique), questionnaire validé dans la littérature. Nous avons formé les élèves sages-femmes au recueil des données cliniques inscrites dans le cahier d'observation (en annexe) (dont l'ASI) et au recueil du méconium. Nous avons choisi le méconium car c'est une matrice facile à récupérer et à utiliser. Le méconium se forme à partir de la 20ème semaine de grossesse mais la grande majorité du méconium se forme durant le 3ème trimestre et est donc le reflet de la consommation de la mère pendant cette période (Eichler et al., 2016). Les échantillons ont été analysés dans le laboratoire de Lille deux fois, en double aveugle et un contrôle des résultats a été réalisé pour une partie des échantillons dans le laboratoire de Limoges.

Par ailleurs, en regardant les prévalences des consommations d'alcool, de tabac et de cannabis dans la population générale en France, la Haute-Normandie se situe dans la moyenne nationale sauf pour l'alcool où la prévalence déclarée est un peu plus élevée mais la ville de Rouen reste néanmoins intéressante pour avoir une idée de la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte en France.

Les points forts de notre étude sont :

- Inclusion de la totalité des femmes venant d'accoucher dans un territoire délimité et de façon simultanée dans l'ensemble des maternités
- Documentation des cas non inclus
- Utilisation d'un questionnaire validé (ASI)
- Couplage du déclaratif de la mère à un dosage toxicologique dans le méconium du nouveau-né

- Faisabilité de l'étude assurée par : le réseau de Périnatalité de Haute-Normandie, le Centre d'Investigation Clinique du CHU de Rouen, le service de toxicologie du CHRU de Lille.
- Financement assuré par PHRC inter-régional 2008, MILDT-INSERM-INcA 2008, IREB 2009 et 2011 et FEDER (le Fonds européen de développement régional de Haute-Normandie).
- Promoteur : hôpital universitaire de Rouen

Première partie : Etat des lieux de la littérature

1.1 Prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte en France et dans les autres pays

1.1.1 Etat des lieux sur la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte en France

La consommation de substances psychoactives chez les jeunes, en France, s'est stabilisée entre 2003 et 2011 après une augmentation spectaculaire lors de la dernière décennie (enquêtes menées par la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et la Toxicomanie (MILDT) dont les rapports sont réalisés et publiés par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) (cf. ci-dessous)). Depuis 2011, les consommations repartent à la hausse malgré les dispositifs de prévention mis en place.

Le dispositif TREND évalue les Tendances Récentes Et les Nouvelles Drogues en France en s'appuyant sur onze sites d'observation en France métropolitaine et outre-mer. Les données de l'enquête ESCAPAD (Beck et al., 2003, 2014a et b) menée auprès des adolescents passant leur Journée d'Appel de Préparation à la Défense (JAPD), complète celles du Baromètre santé 2010 et 2014 (enquête menée chez les adultes) et de l'enquête ESPAD (Enquête menée en Population Scolaire avec l'INSERM). Ces études ont été réalisées uniquement à l'aide d'auto-questionnaires et, de ce fait, les données doivent être interprétées avec précaution.

Descriptif de l'enquête Baromètre santé : depuis 1992, l'Inpes mène, en partenariat avec de nombreux acteurs de santé, une série d'enquêtes appelées « Baromètres santé », qui abordent les différents comportements et attitudes de santé des Français. Ces enquêtes sont des sondages aléatoires à deux degrés (tirage d'un ménage puis d'un individu), réalisés à l'aide du système d'interview par téléphone assistée par ordinateur. Le Baromètre santé 2010 était la cinquième vague de cette vaste étude et l'une des plus grosses enquêtes (27 653 personnes) réalisées jusqu'à présent en termes d'informations sur la santé, avec plus de vingt-cinq thématiques abordées. Nous avons insisté dans les chapitres ci-dessous sur les données de 2008 et 2010 car notre étude a été réalisée en 2010 et 2011.

1.1.1.1 Consommation de tabac pendant la grossesse en France

Selon les études, on estime que 20 à 30% des femmes enceintes, en France comme en Europe, consomment du tabac (Lamy et al., 2010 ; Goecke et al., 2014). Une étude réalisée en France, de Lelong et al. (2001) retrouve 37% de femmes consommant du tabac avant la grossesse, 34% stoppent durant la grossesse et 48% d'entre elles reprennent le tabac 5 à 6 mois après l'accouchement. Le statut tabagique du conjoint est déterminant non seulement pour l'arrêt du tabac durant la grossesse mais également pour le maintien de l'abstinence tabagique après la naissance de l'enfant.

Selon l'enquête du Baromètre santé 2010, parmi les femmes enceintes, 24 % déclarent fumer quotidiennement (20 % après le premier trimestre) et 3 % occasionnellement. Cette proportion est significativement inférieure à celle des femmes qui ne sont pas enceintes, qui comptent 37 % de fumeuses quotidiennement et 6 % de fumeuses occasionnelles. Parallèlement, la proportion de fumeuses de plus de dix cigarettes par jour est de 8 % parmi les femmes enceintes (6 % après le premier trimestre) contre 22 % des autres femmes. Chassevent-Payot et al. (2011) montrent, dans leur étude réalisée sur 300 femmes enceintes que 34% des femmes déclarent consommer en début de grossesse et 22% après le premier trimestre. Dumas et al. (2014) retrouvent qu'en 2010, 24% des femmes enceintes fument au début de la grossesse contre 17% en fin de grossesse (étude rétrospective basée sur une revue de littérature française). Grangé et al. (2006) ont réalisé une étude chez 979 femmes venant d'accoucher dans quatre régions françaises. Une femme sur 50 réalise son sevrage tabagique en vue de sa grossesse, 84% sont sevrées au premier trimestre, 8.8% au second et 7.1% au troisième.

En 2004 a eu lieu la première conférence de consensus « Grossesse et tabac » (pas de nouvelle conférence depuis cette date à notre connaissance). Les experts ont indiqué que même si le tabagisme féminin est en décroissance (32% des femmes fumaient en 1984-86 contre 25% en 2002-03, tous âges confondus), la prévalence du tabagisme chez les jeunes femmes âgées de 18 à 24 ans était de 46% en 2002-03. Par contre, la proportion de femmes enceintes qui fument a doublé passant de 12% il y a 20 ans à 25% en 2004, environ 35% des femmes consomment du tabac en début de grossesse et 18% des femmes fument jusqu'à l'accouchement (Grangé et al. 2005). On observe que depuis cette conférence de consensus, le pourcentage de femme poursuivant le tabac jusqu'au dernier trimestre est resté quasiment identique.

1.1.1.2 Consommation d'alcool pendant la grossesse en France

La prévalence de la consommation d'alcool par la femme enceinte n'est pas connue de façon exacte en France et les données sont extrêmement disparates d'une étude à l'autre, selon la méthodologie utilisée (questionnaires, auto-questionnaires, dosages biologiques), la population étudiée et le moment de la grossesse. La consommation d'alcool diminue de façon générale en France depuis les années 1960 (vin de table surtout).

Selon l'enquête Baromètre Santé 2010 (questionnaire téléphonique), la consommation d'alcool se révèle également beaucoup moins importante parmi les femmes enceintes que dans les années précédentes même si la pratique d'épisode d'alcoolisation massive (Binge Drinking) (>4 verres/occasion chez la femme) est en augmentation. La consommation d'alcool pendant la grossesse est avant tout à une consommation occasionnelle : 32 % d'entre elles ont conservé une telle pratique contre 80 % des femmes du même âge qui ne sont pas enceintes. Si 3 % des femmes enceintes déclarent boire toutes les semaines (contre 25 % des femmes ne l'étant pas), 29 % boivent moins souvent. Environ 60 % des femmes qui consommaient de l'alcool avant leur grossesse disent avoir arrêté de boire à son début, et les trois quarts des femmes enceintes (74 %) disent avoir arrêté toute consommation d'alcool après le premier trimestre. Un comportement déclaré toutefois par seulement la moitié des femmes de moins de 25 ans ayant déjà été enceintes. Ceci pose encore une fois la question de la fiabilité du déclaratif.

Si une part non négligeable des femmes continue à boire de l'alcool au cours de leur grossesse, les quantités consommées s'avèrent nettement plus faibles : la consommation hebdomadaire des femmes enceintes s'avère quatre fois moins importante en volume. Par ailleurs, seules 2 % d'entre elles ont déclaré un ou plusieurs épisodes d'alcoolisation ponctuelle importante (API) soit six verres ou plus lors d'une même occasion.

Une étude menée par Malet et al. (2006) en Auvergne chez 1027 femmes enceintes a révélé que seulement 53% des femmes affirmaient ne pas avoir consommé d'alcool durant leur grossesse, 33% disaient avoir consommé entre 1 et 4 verres en quelques occasions, 13% ont reconnu boire de façon fréquente et 1% auraient consommé 5 verres ou plus à l'occasion. Chassevent-Payot et al. (2011) montrent dans leur étude que 63% des femmes déclarent consommer de l'alcool en début de grossesse contre encore 20% au troisième trimestre.

Dumas et al. (2014) montrent que, selon les études réalisées en France, la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse variait de 12 à 63% et que la prévalence de l'alcoolisation excessive variait de 1 à 7%.

1.1.1.3 Consommation de cannabis pendant la grossesse en France

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée en France. Après avoir presque doublé au cours des années 1990, les usages de cannabis se sont stabilisés entre 2000 et 2010 mais depuis 2011 les indicateurs de consommation de cannabis repartent à la hausse. 8% des femmes déclarent consommer du cannabis en début de grossesse et 3% disent poursuivre au-delà du 1er trimestre (Chassevent-Pajot et al., 2011).

En ce qui concerne l'étude Baromètre santé 2010, la consommation déclarée de cannabis concerne 3 % des femmes enceintes (au cours des douze derniers mois) contre 8 % des femmes n'étant pas enceintes (INPES). Trois à dix pourcents des femmes enceintes consomment du cannabis en France (Lamy et al., 2015) et en Europe (Goecke et al., 2014). Dumas et al. (2014) retrouvent que 1 à 3% des femmes enceintes déclarent consommer du cannabis.

1.1.2 Etat des lieux sur la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte dans les autres pays

1.1.2.1 Prévalence de la consommation de tabac pendant la grossesse dans le monde

En 2008, la France est le pays d'Europe qui présente la plus forte prévalence tabagique des femmes enceintes, sachant que la plupart des pays affichent des prévalences entre 10 et 15 %. Au niveau international, les chiffres de la déclaration de consommation de tabac pendant la grossesse par la femme varient énormément d'un pays à l'autre étant par exemple de 5.3% en Islande (Oskarsdottir et al., 2017), de 14.9% aux USA (Oh. et al., 2017), de 9.9% en Nouvelle-Zélande (Humphrey et al. 2016), de 33% en Espagne (Sanvisens et al., 2016) ou encore en Roumanie, 14% des femmes enceintes déclarent poursuivre leur consommation de tabac pendant la grossesse (Blaga et al., 2017).

1.1.2.2 Prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse dans les autres pays

Les données diffèrent énormément d'un pays à l'autre, ainsi on retrouve que 3.5 à 54% des femmes déclarent consommer de l'alcool pendant la grossesse dans les pays Européens (Goecke et al., 2014). Au niveau international, le pourcentage de femmes enceintes qui consomment de l'alcool est compris entre quelques pourcents et 50% selon le moment de la grossesse (Floyd et al.,2005, Alvik et al., 2006, Aros et al., 2006 ; Colvin et al., 2007 ; Kristjanson et al., 2007).

Les taux varient également considérablement d'un pays à l'autre : par exemple, à Copenhague, 70% ont déclaré une consommation hebdomadaire d'alcool avant la grossesse contre 3% pendant la grossesse ; en revanche, aux États-Unis en 2010, 11% des femmes disent consommer de l'alcool pendant la grossesse (dont 4% avec épisode d'ivresse). Les plus fortes proportions de consommation d'alcool pendant la grossesse ont été observées au Royaume-Uni (28,5%), en Russie (26,5%) et en Suisse (20,9%) et les plus basses en Norvège (4,1%), en Suède (7,2%) et en Pologne (9,7 %) (Mardby et al., 2017). En fait, les comparaisons entre les études réalisées dans différents pays sont difficiles en raison des différences dans les habitudes alimentaires et des types d'alcool utilisés. En outre, différentes méthodologies ont été utilisées (types d'entretiens, hétérogénéité des populations incluses ...) (Lamy et al., 2010).

1.1.2.3 Prévalence de la consommation de cannabis pendant la grossesse dans les autres pays

Chabarria et al. (2017) ont réalisé une étude rétrospective (Houston, USA) sur plus de 12 000 femmes enceintes depuis 2011 : 0.88% ont rapporté consommer du cannabis pendant la grossesse, dans la moitié des cas, les femmes rapportaient une consommation conjointe de tabac. Une étude épidémiologique anglaise Williamson et al. (2006), portant sur 400 enfants, a montré la présence dans le méconium de métabolites du cannabis chez 13.2% d'entre eux mais cette étude ne se révèle pas exhaustive. En effet, l'étude ne portait que sur un seul hôpital (situé dans une zone plutôt socio économiquement défavorisée) et les dosages ne concernaient pas toutes les femmes accouchant dans ce centre, il y a donc un biais de recrutement important. Mitsuhiro et al. (2007) ont estimé la prévalence de la consommation de cannabis et de cocaïne durant le dernier trimestre de la grossesse à São Paulo, en dosant ces toxiques dans les cheveux de 1000 femmes qui ont accouché dans une grande maternité. Cette étude s'est déroulée de juillet 2001 à novembre 2002. Ils ont trouvé que 6% des femmes consommaient l'un ou l'autre de ces toxiques : 4% du cannabis, 1.7% de la cocaïne et 0.3% les deux.

La grossesse chez une femme consommant une ou plusieurs substances psychoactives (quelle que soit la substance en cause) constitue une grossesse à risque (Reynaud 2006). Une des principales causes de la survenue de complications obstétricales est le manque, voire parfois l'absence de suivi médical au cours de ces grossesses à risque. Les conséquences potentielles de cette consommation sont obstétricales (du fait qu'elles augmentent le risque d'avortement spontané, de placenta prævia, de menace d'accouchement prématuré, avortement spontané, mort fœtal inexpliquée, de retard de croissance intra utérin, …) ; néonatales (augmentation

de la prématurité, anomalies congénitales (surtout lors de l'exposition à l'alcool), hypotrophie, mort subite du nourrisson et risque de syndrome de sevrage plus ou moins important selon la substance, la dose consommée et l'ancienneté de la consommation) (Lamy et al., 2014) ; et surtout, à plus long terme, développementales chez l'enfant.

Aux Etats-Unis, en 2004, le National Institute of Drug Abuse évaluait à 75% la proportion des nourrissons présentant des problèmes médicaux importants à la suite d'une exposition in utero, toutes drogues confondues, comparativement à seulement 27% pour les nourrissons non exposés. De manière générale, les enfants ayant été exposés à une ou plusieurs substances psychoactives au cours de la grossesse (comparativement aux enfants non exposés) présenteraient davantage de troubles de croissance, de difficultés d'apprentissage (langage, marche, lecture...) (Day et al., 2002), de troubles cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives) (Fried et al., 2001), de troubles du comportement (impulsivité, hyperactivité avec déficit de l'attention) (Murphy et al., 2013), de pathologies psychiatriques (anxiété, dépression..) et, enfin, de risque de développer des comportements addictifs à l'adolescence (Alati et al., 2006[a]).

Cependant, les études publiées divergent dans leurs conclusions quant aux conséquences potentielles chez l'enfant exposé in utero à une ou plusieurs substances psychoactives en raison notamment des différentes échelles de mesures utilisées, des facteurs environnementaux (consommation d'une ou plusieurs substances par la mère durant la grossesse et poursuite de cette consommation ou non, consommation d'une ou plusieurs substances par l'entourage), ou familiaux (violence, comorbidité psychiatrique), des populations étudiées (ethnie, niveau socioéconomique) et enfin des caractéristiques de la consommation maternelle de produits comme : la dose, le mode de consommation ou la période de la gestation au moment de la consommation. Certaines des conséquences régressent lorsque l'enfant se trouve dans un environnement protecteur dès la naissance : arrêt de la consommation de substances par la mère, alimentation correcte, rééducation psychomotrice de l'enfant ou changement d'environnement lors du placement de l'enfant.

1.2 CONSEQUENCES DE LA CONSOMMATION D'ALCOOL, DE TABAC ET DE CANNABIS CHEZ LA FEMME ENCEINTE

1.2.1 Conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse sur la grossesse et chez le nouveau-né

En France, comme dans d'autres pays occidentaux, la consommation d'alcool pendant la grossesse est la première cause de handicap mental, d'origine non génétique, chez l'enfant. La prévalence du syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) dans le monde occidental est estimée entre 0,5 et 3 pour mille naissances vivantes, tandis que les troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF) sont estimés à 9 pour mille naissances vivantes. L'incidence des Effets de l'Alcool sur le Fœtus (EAF) représente 1% des naissances, c'est-à-dire que les enfants présentant des conséquences liées à la consommation d'alcool par la femme enceinte concernent 1% des naissances.

Chaque année en France, naissent environ 8 000 enfants fragilisés par les effets de l'alcool sur le fœtus. Parmi eux, entre 700 et 800 sont atteints de la forme grave, le SAF complet, qui se manifeste par un retard de croissance, une dysmorphie faciale (face allongée, petites fentes palpébrales (des paupières), philtrum (fossette située au milieu de la lèvre) long, lèvre supérieure fine et vermillon, etc.), une microcéphalie accompagnée d'un retard mental (QI moyen de 75), des malformations cérébrales et des troubles neuro-comportementaux (troubles du langage, de la motricité fine, instabilité, etc.) qui seront décelées à distance (au-delà de cinq ans). Les formes moins sévères entraînent notamment des difficultés d'apprentissage scolaire et des troubles du caractère et du comportement, générateurs de conduite d'exclusion sociale. Parmi les troubles causés par l'alcoolisation fœtale, il y a également des problèmes de vision et d'ouïe, un retard de croissance ou des lésions cérébrales qui entraîneront des difficultés d'attention, de mémoire, de raisonnement ou de jugement tout au long de la vie.

D'après une méta-analyse récente menée par Popova et al. (2017), la prévalence mondiale du SAF parmi la population générale était estimée à 14,6 pour 10 000 personnes. Conformément à la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse, la prévalence du SAF est plus élevée en Europe (37,4 pour 10 000) (en particulier en Croatie, en Irlande, en Italie, en Biélorussie:> 70 pour 10 000) et en Afrique du Sud (585,3 pour 10 000) et le plus bas dans les pays arabes (0,2 pour 10 000). Dans une étude réalisée dans 7 pays (Australie, Canada, Croatie, France, Italie, Corée du Sud et États-Unis), les auteurs estiment qu'une mère sur 67 qui a consommé de l'alcool pendant la grossesse a eu un enfant avec un SAF (Popova et al., 2017). Malheureusement, le diagnostic de SAF ou de TCAF est généralement réalisé après la naissance (parfois même à l'âge adulte), lorsque les dégâts de l'alcool sont devenus irréversibles et permanents. On sait aujourd'hui néanmoins qu'une femme qui consomme de l'alcool pendant la grossesse n'entrainera pas forcément des dégâts chez l'enfant

même si les preuves scientifiques ne sont pas concluante quant aux effets de faibles niveaux de consommation d'alcool pendant la grossesse et de son risque pour le fœtus, même si certaines études aient signalé que la consommation légère (2 (étude de Kelly et al., 2013) à un maximum de 6 (May et al., 2011) unités standard par semaine) pendant la grossesse n'est pas associée à des problèmes cognitifs ou comportementaux dans l'enfance. Cependant, un effet toxique de l'alcool est bien documenté avec des niveaux d'exposition modérés à élevés, 30 à 40 g par épisode de consommation et pas plus de 70 g par semaine ont été démontrés pour augmenter le risque de problèmes de comportement de l'enfant (O'Leary et Bower, 2012).

1.2.2 Conséquences de la consommation de tabac pendant la grossesse sur la grossesse et chez le nouveau-né

La plupart des conséquences obstétricales sont dose-dépendantes et si la mère interrompt sa consommation, même tardivement, les conséquences potentielles sur la grossesse et le nouveau-né sont moindres mais pas inexistantes. Ainsi pour l'hypotrophie et le risque de mort intra utérine, le risque diminue (Diguet et al., 2005). Berlin et al. (2017) ont montré que le poids du nouveau-né à la naissance était en moyenne :

> de 3417 g si la mère avait totalement arrêté de fumer

> de 3081 g si la mère avait fumé moins de 5 cigarettes par jour

> de 3043 g si la mère avait fumé entre 5 à 9 cigarettes par jour

> de 2831 g si la mère avait fumé 10 cigarettes par jour ou plus.

Ces données chiffrées montrent l'extrême toxicité des cigarettes pour les nouveaux nés en termes de poids de naissance. En effet, la perte moyenne de poids de naissance, tenant compte d'autres facteurs comme l'âge gestationnel, le sexe du nouveau-né, l'antécédent de retard de croissance intra-utérin ou le poids de la mère avant la grossesse, était de 228 g si la mère avait fumé moins de 5 cigarettes/jour par rapport au poids de naissance des bébés dont la mère avait complètement arrêté de fumer. Si la mère avait fumé entre 5 et 9 cigarettes, cette perte de poids à la naissance était de 251 g. A partir de 10 cigarettes, la perte de poids était de 262 g. Ainsi, les auteurs de cette étude clinique concluent donc que l'arrêt complet du tabac en début de grossesse ou de préférence avant la conception serait à privilégier.

Le risque relatif de décollement placentaire est multiplié par 1,9 lors de la première grossesse si le tabagisme est associé à des perturbations de la tension artérielle. Si la mère ne modifie pas son comportement vis-à-vis du tabac, le risque relatif de décollement placentaire est multiplié par 11 à la seconde grossesse (Ananth et al., 1999 et 2007). Les conséquences sur le nouveau-né varient également en fonction de la période

d'exposition du fœtus : le risque relatif de fente palatine est multiplié par 2 si la mère fume lors du premier trimestre de la grossesse (Little et al., 2004), et de la dose de tabac consommée : le risque de malformations cardiaques serait augmenté si la mère consomme plus de 25 cigarettes/jour avant et pendant le premier trimestre (Malik et al., 2008).

Il est établi que la majorité des nouveaux nés ayant été exposés à une forte dose de nicotine durant la grossesse, vont présenter un syndrome de sevrage à minima qui passera parfois inaperçu à la naissance (pleurs, nouveau-né inconsolable, irritabilité, troubles du sommeil, troubles digestifs…) ce syndrome peut entraîner des difficultés relationnelles mère-enfant importantes à la naissance (Diguet et al.,2005 ; Godding et al.,2004 ; Pichini et al., 2006).

Effets obstétricaux et néonataux dus à la consommation de tabac par la mère durant la grossesse

Effets obstétricaux	Effets néonataux
• Avortement spontané : Risque Relatif (RR) x par 1.5 si < 10 cigarettes/j et x par 5 si >30 cigarettes/j) • Retard de croissance intra utérin : RR x par 3 si > 20 cigarettes/j et par 4.5 si >30 cigarettes/j (Diguet et al., 2005) • Placenta prævia : RR x par 2 à 3. • Risque de mort fœtale in utero accru	• RR de prématurité x par 2,9 (Little et al. 2005) • Hypotrophie : Dose dépendant : le nouveau-né peut perdre entre 450g (>20cigaretttes/j) et quelques grammes (5cigarettes/j) (Jaddoe et al., 2008 ; Shankaran et al., 2004) • Risque de syndrome de sevrage à minima à la naissance (Diguet et al., 2005, Godding et al., 2004 ; Pichini et al., 2006) • Risque de mort subite du nourrisson (RR x 2 si le nouveau-né est exposé à un tabagisme passif et multiplié par 3 si le nouveau-né a été exposé in utero et après la naissance (Schoendorf et al.,1992 ; Scragg et al., 2001)

RR : risque relatif

Effets sur l'enfant exposé in utero au tabac à court et long terme

Troubles de la croissance	Les enfants « rattrapent » leurs courbes entre 12 et 18 mois (Ong et al., 2002) puis il a été observé une tendance à l'obésité chez ces enfants à partir de l'âge de 6-7 ans (Wang et al., 2012, Timmermans et al., 2013)
Troubles respiratoires	Les adolescentes de 14 ans ayant été exposées in utero au tabac (si la mère consommait plus de 20 cigarettes/j) et exposées 6 mois après la naissance au tabac, ont un risque multiplié par 1,96 de présenter de l'asthme (Alati et al., 2006). Les enfants entre 4 et 6 ans exposés exclusivement au tabac durant la grossesse et pas dans la première année de vie développent davantage d'asthme que les non exposés (Neuman et al., 2012).
Troubles du langage	Si la mère consomme plus de 10 cigarettes/j pendant la grossesse, des troubles du langage peuvent être retrouvés avec une baisse des performances à 8 mois (moins de syllabes différentes) (Markussen et al., 2006).
Troubles de l'apprentissage	Troubles de l'apprentissage verbal, troubles de la mémoire, diminution de la coordination oculomotrice, difficultés dans la résolution de problèmes chez l'enfant de 10 ans dont la mère a fumé du tabac durant la grossesse et qui a poursuivi après l'accouchement (Cornelius et al., 2000). Les enfants âgés de 14 ans exposés au tabac in utero avaient des résultats scolaires moins bons comparativement à des enfants non exposés après appariement selon le niveau socioéconomique (Rankatallio et al., 1995).
Troubles de l'attention	Troubles de l'attention entre 4 et 11 ans avec impulsivité (Fitzpatrick et al., 2012), difficultés à résoudre des problèmes, persévérations…(Cornelius et al,2011 ;Fitzpatrick t al., 2012). Le lien de causalité entre le THADA et l'exposition fœtale au tabac n'est pas prouvé (Vuijk et al., 2006, Langley et al., 2012)
Troubles de la mémoire	Troubles de la mémoire de travail chez des adolescents entre 13 et 16 ans exposés in utero au tabac (Fried et al., 2003).
Troubles psychiatriques	Les enfants de 10 ans exposés au tabac in utero présentent des symptômes dépressifs et/ou anxieux et des troubles du comportement (Liu et al., 2013) si la mère fume un demi paquet de tabac par jour au minimum (Cornelius et al., 2000). L'exposition *in utero* semble augmenter le risque de symptômes psychotiques chez l'enfant de 12 ans (Zammit et al., 2009).
Troubles addictifs	Au vu des résultats divergents d'une étude à l'autre, la relation entre l'exposition prénatale au tabac et la consommation de tabac à l'adolescence n'a pas été confirmée (Cornelius et al., 2005, O Callaghan et al., 2006, Monhouser et al., 2011 ; Rydel et al., 2012)

1.2.3 Conséquences de la consommation de cannabis pendant la grossesse sur la grossesse, chez le nouveau-né et chez l'enfant

Les données sur les conséquences psychomotrices sont moins nombreuses chez l'enfant exposé au cannabis pendant la grossesse et la polyconsommation en particulier avec le tabac rend difficile l'attribution des conséquences observées (Gunn et al. 2016) :

- Troubles de la croissance : réduction de la taille, du poids et du périmètre crânien (PC) corrélée directement au niveau et à la durée de consommation (El Marroun et al., 2009). La consommation de tabac, très souvent associée, semble être prépondérante sur ces conséquences : retard de croissance intra-utérin, poids <2500g, durée de la grossesse (moins une semaine en moyenne). Ces variables semblent corrélées au nombre de joints consommés (les conséquences seraient visibles à partir d'une consommation de 6 joints ou plus par semaine).

- Association entre l'usage maternel de cannabis et le risque de mort subite du nourrisson après ajustement sur les variables ethniques et la consommation de tabac (Skragg et al., 2001). Le risque de mort subite serait le même qu'avec la consommation de tabac (Coscas et Karila,2013).

- Syndrome de sevrage à la naissance constaté cliniquement chez le nouveau-né. Il s'apparente au syndrome de sevrage des opiacés (excitation, troubles du sommeil, tremblements, sursauts exagérés spontanés ou en réponse à des stimuli minimes et mise à la bouche des mains très fréquente).

- Certaines études montrent que chez les femmes ayant fumé de la marijuana pendant le premier trimestre de leur grossesse, on retrouve fréquemment, au moins 2 à 3 malformations mineures (Cornelius et al., 1995) : augmentation du risque de laparoschisis (fermeture incomplète de la paroi abdominale avec formation d'une fente abdominale laissant passer les anses intestinales, qui flottent alors dans le liquide amniotique) (Torfs et al., 1994), présence d'anomalie du septum ventriculaire. Le risque est multiplié par 2 de façon statistiquement significative (Torfs et al.,1994). Ces troubles n'ont donc pas un caractère systématique ; il faut de plus tenir compte des polytoxicomanies associant à minima tabac et/ou alcool. L'ensemble des études conclue à l'absence d'une tératogénicité sévère.

Effets à court et long terme chez l'enfant ayant été exposés au cannabis in utero

Troubles de la croissance	Diminution du poids, de la taille et du périmètre crânien chez le fœtus exposé au cannabis durant la grossesse (El Marroun et al., 2009)
Troubles du sommeil	Accrus chez des enfants de 3 ans exposés au cannabis. Ces enfants étaient appariés avec des enfants d'âge identique, avec une origine ethnique identique, à la consommation par la mère durant la grossesse d'autres substances, au niveau socioéconomique des parents (Dahl et al., 1995).
Troubles de l'apprentissage	Retard du développement intellectuel de 9 à 19 mois surtout si exposés au 3ème trimestre de grossesse (Litt et al., 1995). Troubles de l'apprentissage scolaire surtout si exposés au 1er et 2nd trimestre. Troubles de l'apprentissage du langage. Troubles des performances intellectuelles à 6 ans et 14 ans, évaluées avec la Wechsler Individual Achievement Test (Golschmidt et al., 2012)
Troubles de l'attention	Entre 6 et 10 ans, les enfants sont plus impulsifs et hyperactifs (Leech et al., 1999)
Troubles de la mémoire	Day et al. (1994) ont montré que des enfants de 3 ans exposés au cannabis durant la période prénatale avaient des troubles de la mémoire à court terme.
Troubles des fonctions exécutives	Troubles de planification, d'organisation des tâches à 4 ans (Fried et al., 2001). Troubles de la flexibilité et de la planification encore présents à 14 ans (Willford et al., 2004).
Troubles psychiatriques	Troubles anxieux et dépressifs augmentés à 10 ans (majorés si fœtus exposés au 1er trimestre et/ou exposition à l'alcool) (Goldschmidt et al., 2004 et 2000)
Conduites addictives	A 14 ans, les enfants exposés au cannabis in utero ont un risque accru de consommation de cannabis par rapport à un adolescent non exposé (Day et al., 2006 ; Goldschmidt et al., 2012] mais ces données doivent être pondérées par le rôle de l'environnement (Hahyabash et al., 2012).
Troubles du comportement	Les enfants exposés au cannabis pendant la grossesse ont des troubles attentionnels et des troubles anxio-dépressifs à 10 ans pouvant conduire à des troubles du comportement (délinquance plus importante chez ces enfants) (Day et al., 2011)

1.3 Profil des femmes à risque de consommer

Il semble y avoir peu de points communs entre une femme enceinte parfaitement insérée sur le plan professionnel, avec une situation familiale stable et qui fume du cannabis pour se détendre ou qui boit par « convention sociale » et une femme séropositive pour le VIH, vivant dans la précarité et l'exclusion. De nombreuses études ont été réalisées afin de tenter d'établir un « profil » des femmes enceintes consommant une ou plusieurs substances psychoactives. Ceci permettrait de dépister les grossesses à risque, même si une grande majorité des femmes consommant des substances illicites n'ont qu'un suivi obstétrical minimum (ces femmes appréhendent le contact avec le milieu médical car elles craignent souvent qu'on leur enlève la garde de leur enfant). Les études portant sur les différents profils sont disparates et parfois même contradictoires.

1.3.1 Profil des femmes à risque de consommer du tabac pendant la grossesse

Le risque de fumer parmi les femmes ayant un diplôme inférieur au baccalauréat serait trois fois plus important que pour les autres, et les femmes ayant les plus faibles revenus seraient presque deux fois plus nombreuses à fumer durant leur grossesse. Ces liens entre statut socioéconomique défavorisé et usage de tabac pendant la grossesse sont bien établis en France (Lelong et Blondel, 2011) ou à l'étranger (Cnattingius S, 2004).

La dépression a été également clairement identifiée comme un frein important à l'arrêt du tabagisme. Il a été démontré dans des études antérieures que le tabagisme et les autres comportements addictifs au cours de la grossesse sont souvent l'indice d'une souffrance psychologique et/ou sociale (Zilberman et al., 2003 ; Hauge et al., 2012).

Dans la littérature internationale, on retrouve les facteurs de risque suivants : jeune âge, origine ethnique, statut socioéconomique faible, vivant seul, antécédents familiaux de troubles psychiatriques, manque de soutien, troubles psychiatriques, consommation d'alcool ou de drogues illicites pendant la grossesse, ne pas avoir de suivi médical régulier pendant la grossesse , avoir des antécédents judiciaires sont considérés comme des facteurs de risque de consommation de tabac pendant la grossesse revoir la formulation de la phrase (Wakschlag et al., 2002 ; Huizink A.C, 2009 ; Cui et al., 2014 ; Oh et al., 2014).

1.3.2 Profil des femmes à risque de consommer de l'alcool pendant la grossesse

Dans la littérature, les facteurs de risque associés à la consommation d'alcool pendant la grossesse comprennent : jeune âge, grossesse non désirée, vivant seul, statut socioéconomique faible, antécédents d'abus sexuels, physiques ou émotionnels, maladie psychiatrique, mauvaise estime de soi, usage concomitant du tabac, grossesse mal suivie au niveau médical, violence conjugale, vivre en zone urbaine et le fait d'avoir un partenaire masculin qui consomme de l'alcool, du tabac ou des drogues illicites (Ethen et al., 2009; Caetano et al., 2006; Chudley et al., 2007). L'arrêt des épisodes d'alcoolisation ponctuelle importante (API) (>4 verres en une seule fois) s'avère plus fréquent parmi les femmes vivant en couple durant la grossesse, ainsi qu'après le premier trimestre, et plus rare parmi les femmes ayant les revenus les plus faibles (Zilberman et al., 2003). Toujours selon ces données, un état de détresse psychologique apparaît nettement associé aux épisodes d'API pendant la grossesse.

1.3.3 Profil des femmes à risque de consommer du cannabis pendant la grossesse

Les femmes qui consomment du cannabis régulièrement pendant leur grossesse (plus de 5 joints par semaine) semblent appartenir à une classe socioéconomique plus défavorisée, sont moins instruites et fument davantage de tabac que les autres femmes (Fried et al., 1995). Vaughn et al. (1993) montre que la consommation de substances psychoactives varie en fonction de l'origine ethnique. Ainsi, les femmes blanches consomment plus d'alcool et de cannabis que les femmes noires qui par contre consomment de façon privilégiée de la cocaïne. Il rapporte aussi que les femmes consommant une substance psychoactive ont un moins bon suivi obstétrical aux Etats Unis. Les femmes noires américaines auraient tendance à consommer davantage de drogues illicites (surtout la cocaïne) que les femmes de race blanche qui, elles, consommeraient davantage d'alcool (Hans et al., 1999). La plupart des femmes étaient, dans les deux cas, très souvent issues de familles consommatrices de substances psychoactives. Elles avaient parfois été abusées sexuellement dans l'enfance et vivaient dans un milieu familial dans lequel régnait la violence. Les comorbidités psychiatriques étaient fréquentes (36.4%) telles que les pathologies dépressives et, le plus souvent, des troubles de la personnalité. Fergusson et al. (2002) ont établi une liste de facteurs de risque qui, lorsqu'ils sont présents, doivent faire penser à une possible consommation de cannabis : jeune âge, primiparité, haut niveau d'éducation, consommation tabagique, consommation régulière d'alcool, consommation régulière de thé et/ou de café, utilisation de substances illicites en dehors de la grossesse, poids maternel plus faible avant la grossesse.

Une meilleure identification du profil des femmes susceptibles de consommer des substances psychoactives pendant leur grossesse permettrait une meilleure prise en charge médico-psycho-sociale de la mère et de l'enfant et permettrait de mieux cibler les campagnes de prévention et d'information.

1.4 Utilisation de questionnaires pour évaluer la prévalence des consommations pendant la grossesse

Il n'existe pas, à l'heure actuelle, de questionnaires spécifiques utilisés pendant la grossesse pour dépister les consommations de substances chez la femme enceinte. Les questionnaires validés en pratique courante dans la population générale sont donc utilisés chez la femme enceinte en plus des questions suivantes qui sont systématiquement abordées : consommation avant la grossesse, pendant les grossesses antérieures s'il y a lieu, consommation du conjoint et exposition passive au tabac notamment ainsi que la consommation durant la grossesse actuelle.

1.4.1 Questionnaire pour évaluer la consommation de tabac

L'auto-questionnaire de Fagerström (Heartherton et al., 1991) est probablement le plus utilisé actuellement. C'est un test permettant d'évaluer l'usage de tabac et il mesure la probabilité d'être dépendant pharmacologiquement mais ce n'est pas un test diagnostique car il ne reprend pas les critères diagnostiques d'abus ou de dépendance. Il est composé de 6 questions dans sa version longue, le score total varie entre 0 et 10. Le score obtenu est une variable continue et le score pathologique, c'est-à-dire le score au-delà duquel le sujet est considéré comme dépendant pharmacologiquement varie d'une étude à l'autre. Un faible score témoigne d'une faible dépendance pharmacologique mais ne renseigne pas sur la dépendance comportementale. Si le score est compris entre 0 et 2, il y a peu ou pas de dépendance, s'il est compris entre 3 et 4, il y a une faible dépendance, s'il est compris entre 5 et 6, la dépendance est moyenne et si le score est entre 7 et 10, il y a une très forte dépendance pharmacologique.

1.4.2 Questionnaires pour évaluer la consommation d'alcool

- Questionnaire DETA

Cette évaluation rapide et fréquemment utilisée en clinique permet d'aborder et de quantifier la consommation d'alcool et le degré de dépendance. La traduction française du questionnaire CAGE (acronyme de « …Cut down your drinking, have people Annoyed you…, …Guilty about your drinking, Eye opener »), le DETA (acronyme de « Diminuer, Entourage, Trop et Alcool ») comprend quatre questions orientées vers la recherche d'un mésusage d'alcool et explore la vie entière du sujet.

Les questions « Avez-vous déjà ressenti le besoin de diminuer votre consommation de boissons alcoolisées ? », « Votre entourage vous a-t-il fait des remarques au sujet de votre consommation ? », « Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez trop ? », « Avez-vous déjà éprouvé le besoin de boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ? » obtiennent les réponses « oui « ou « non » et donnent une valeur prédictive de dépendance à l'alcool. Par exemple, si une de ces quatre questions obtient une réponse positive, la valeur prédictive de dépendance à l'alcool est de 50% alors qu'elle est de 99% si les quatre questions obtiennent une réponse positive. La spécificité est élevée, comprise entre 91 et 93% avec une sensibilité comprise entre 53 et 72% (Reynaud et Schwan, 2003).

- L'Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

C' est un auto-questionnaire développé par l'Organisation Mondiale de la Santé et validé aussi bien en population générale que spécifique (Gache et al., 2005). Il permet d'estimer les populations présentant une alcoolisation à risque car il s'intéresse aux 12 derniers mois écoulés et donc concerne les problèmes d'alcool actuels (abus ou dépendance), contrairement au questionnaire DETA qui évalue les difficultés avec l'alcool qu'elles soient présentes ou passées. Dix items déterminent la fréquence de consommation, la quantité d'alcool consommée et les conséquences relationnelles et sociales de l'alcool sur le comportement de l'individu. Les valeurs attribuées à chaque réponse figurent sur la première ligne et elles ne sont pas inscrites sur les auto-questionnaires distribués. Le score à l'AUDIT est la somme des réponses à chaque ligne. Sa spécificité est comprise entre 74 et 97% et sa sensibilité est comprise entre 33 et 97%. Si le score est > 12 pour les hommes et 11 pour les femmes, l'alcoolo-dépendance est probable ; si le score est compris entre 8 et 12 pour les hommes et entre 7 et 11 pour les femmes, il s'agit probablement d'un usage nocif. Il peut être proposé au patient sous forme d'autoévaluation.

Les trois premières questions de l'AUDIT composent l'AUDIT-C (version raccourcie de l'AUDIT). C'est actuellement le test le plus utilisé en pratique. Il permet d'identifier une consommation problématique d'alcool. L'AUDIT et l'AUDIT-C peuvent aussi être utilisés auprès des migrants. Le questionnaire AUDIT-C peut être rempli en ligne directement, imprimé ou enregistré :

- A quelle fréquence consommez-vous des boissons alcooliques ?
- Lorsque vous consommez des boissons alcooliques, combien en consommez-vous un jour typique où vous buvez ?
- Au cours d'une même occasion, combien de fois vous est-il arrivé de boire six boissons alcoolisées (= boissons standard) ou plus ?

Interprétation : Chacune des réponses compte de 0 à 4 points. Le score se situe entre 0 (minimum) et 12 (maximum). Un score de 4 points et plus chez les hommes et de 3 points et plus chez les femmes indique que le test est positif. Le risque d'un problème lié à la consommation d'alcool (consommation problématique ou dépendance) est augmenté. Une prise en charge doit, dans cas, être prise en considération. Dans le contexte d'une intervention brève ou d'une consultation, le médecin peut s'appuyer sur les résultats du test pour transmettre des informations sur la consommation d'alcool et le cas échéant, motiver le patient à réduire les quantités et éventuellement lui donner des indications sur les possibilités de traitement. Selon Burns et al. (2010), les questionnaires TWEAK, T-ACE et l'AUDIT-C sont ceux qui ont la plus grande sensibilité pour l'identification du risque prénatale de l'exposition à l'alcool. Les valeurs de sensibilité indiquent qu'environ sept à neuf des 10 consommateurs à risque seraient identifiés correctement en utilisant l'un de ces brefs questionnaires. L'AUDIT-C peut également être utile pour identifier la dépendance ou l'abus d'alcool.

1.4.3 Questionnaire pour évaluer la consommation de cannabis

L'auto-questionnaire Cannabis Abuse Screening Test (CAST) permet d'effectuer un premier repérage des usages nocifs du cannabis. Comme le test de Fagerström, cet auto-questionnaire ne permet pas de faire un diagnostic d'abus ou de dépendance. Il a été développé par l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT) et utilisé notamment dans les enquêtes ESCAPAD ((Enquête sur la Santé et les Consommations lors de la Journée d'appel et de Préparation à la Défense menées auprès des adolescents passant leur Journée d'Appel de Préparation à la Défense). Il est composé de 6 questions (réponse par oui/non), un score supérieur à 3 évoque un abus voire une dépendance (Reynaud et Schwan, 2003).

1.4.4 L'Addiction Severity Index (ASI)

L'Addiction Severity Index (ASI) est l'instrument le plus utilisé dans le monde pour l'évaluation des sujets usagers de substances psychoactives et d'alcool dont l'usage peut donner lieu à une dépendance. L'ASI a été développé dans les années 1980 à Philadelphie (USA) par l'équipe de McLellan (1992). L'ASI a été validé en langue française par Krenz et son équipe en 2004. Il permet de quantifier la fréquence et la gravité de l'usage de substances et sa répercussion sur la vie du sujet. Il ne permet pas de faire un diagnostic ni d'abus ni de dépendance. L'ASI est un hétéro-questionnaire standardisé semi-structuré recueillant des informations dans sept domaines de la vie du patient (médical, consommation de substances et d'alcool, relations familiales et sociales, situation légale, emploi et ressources, état psychologique) (McLellan et al., 1992 ; Martin et al., 1996). La passation est réalisée par un évaluateur spécifiquement formé. La passation peut être répétée dans le temps : ASI de base – correspondant au premier entretien – et ASI de suivi. Deux périodes sont explorées : les 30 derniers jours et la vie entière pour une première évaluation (évaluation de base) ; les 30 derniers jours et la période écoulée depuis le dernier entretien, pour un ASI de suivi. La durée de passation est de 45 minutes environ pour un ASI de base et de 15 à 20 minutes pour un ASI de suivi. L'ASI permet de générer deux types de scores pour chacun des 7 domaines explorés : les scores de sévérité établis par l'évaluateur et les scores composites calculés de façon mathématique. Les scores de sévérité sont établis sur une échelle en 10 points (de 0 à 9). Les scores sont établis sur la quantité, la durée et l'intensité des symptômes dans chaque domaine. Les scores composites sont issus d'une combinaison d'items fortement inters corrélés et les plus sensibles au changement. Ils sont générés par une formule mathématique et sont compris entre 0 et 1. Plus le score composite est proche de 1, plus la situation est détériorée dans ce domaine. Ils sont utiles en tant que mesure du changement de l'état du patient et permettent de mesurer l'évolution réalisée dans chaque domaine. Les qualités psychométriques de l'ASI sont bien documentées. La mesure de la sévérité par l'ASI est fiable (coefficient de Spearman-Brown moyen = 0,89). La fidélité test-retest à trois jours et la fidélité intercotateur sont très bonnes. Enfin, les scores de sévérité et les scores composites constituent une mesure valide de l'état du patient pour chaque dimension considérée. C'est un questionnaire qui détermine le profil médical (problèmes médicaux somatiques et psychiatriques) et social (niveau économique, scolaire, problèmes juridiques potentiels…) des sujets consommant des substances psychoactives. Il permet aussi de dépister un certain nombre de troubles relationnels (antécédents d'abus physiques ou moraux, réseau relationnel du sujet…). Les antécédents familiaux de consommation de substances psychoactives et les antécédents psychiatriques sont consignés. Une étude menée par l'équipe du Pr. Auriacombe en 2004 montre que la concordance (mesurée par le kappa) entre les réponses à l'ASI de personnes consommatrices de substances et en demande de prise en charge et les dosages urinaires toxicologiques est bonne. Mais cette étude a été réalisée chez des personnes en demande de soins et

non chez des femmes venant d'accoucher. D'autres études ont montré, à l'inverse, une mauvaise corrélation entre les interviews, quelles qu'elles soient, et les dosages biologiques (Britton et al., 2004). L'ASI est peu utilisé en routine chez la femme enceinte pour dépister les consommations de substances pendant la grossesse car il ne permet pas de faire un diagnostic d'abus ou de dépendance et la durée de passation est trop longue pour l'utiliser en dépistage de masse.

1.5 Dosages toxicologiques pour évaluer la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse

Les dosages toxicologiques permettent d'avoir une évaluation objective de la consommation d'alcool, de tabac ou de cannabis ou de la quantité présente chez le nouveau-né même s'il existe des faux positifs et des faux négatifs. Les dosages peuvent se faire, selon les marqueurs biologiques utilisés, dans plusieurs matrices :

- Chez la mère : sang, urine ou cheveux,
- Chez la mère et l'enfant : placenta et liquide amniotique,
- Chez le nouveau-né : sang de cordon, sérum, urine, méconium, cheveux

Le méconium est produit à partir de la 20ème semaine de vie fœtale mais la grande majorité du méconium est produit pendant le troisième trimestre de la grossesse (Ostrea et al., 1992 ; Moore et al., 1998 ; Bar-Oz et al., 2003 ; Eichler et al., 2016). Le méconium est donc le reflet d'une consommation du dernier trimestre de la grossesse. Les cheveux de la mère ou éventuellement du nouveau-né permettent des études rétrospectives de la consommation de substances (croissance de 1cm par mois) dans les mois précédents. Ces deux matrices sont donc très intéressantes pour rechercher une exposition intra utérine de l'enfant à une ou plusieurs substances (Ostrea et al., 2001 ; Bar-Oz et al., 2003). Cependant, les nouveaux nés n'ont pas toujours de cheveux à la naissance et les mères n'acceptent pas nécessairement un prélèvement capillaire chez leur enfant. Quant au méconium, sa récupération est parfois difficile car il peut être expulsé au moment de l'accouchement (si le travail est trop long notamment) et est donc non récupérable (8 à 15% des accouchements). Il faut néanmoins garder à l'esprit non seulement que ces matrices ne permettent pas toujours de savoir si le fœtus a été exposé à l'alcool ou à une substance pendant la grossesse (pas de données objectives sur le premier trimestre et la quasi-totalité du second trimestre, métabolisme du nouveau-né et de la mère variable d'un individu à l'autre, matrice non récupérable…) mais aussi qu'elles ne peuvent être recueillies qu'en rétrospectif. La prise en charge précoce des femmes enceintes présentant un problème de consommation et le sevrage restent le meilleur moyen de prévention des conséquences à l'exposition à l'alcool et aux substances psychoactives in utero des enfants.

1.5.1 Marqueurs biologiques de la consommation d'alcool pendant la grossesse

Il n'existe aucun marqueur biologique de la consommation d'alcool possédant une sensibilité et une spécificité excellentes. C'est la combinaison de plusieurs d'entre eux qui permet d'avoir une idée objective de la consommation d'alcool par un sujet. Ces bio marqueurs ne permettent pas de faire le diagnostic d'alcoolo-dépendance, ils sont utilisés uniquement pour appréhender le mode de consommation d'un individu : intoxication aigüe ou chronique ou consommation répétée. Les questionnaires et l'interrogatoire clinique doivent donc être utilisés en complément afin de pouvoir poser le diagnostic d'usage nocif, d'abus ou de dépendance.

On peut remarquer que dans le DSM5 il y a un continuum entre conso et dépendance et abus et dépendance ont disparu. La CIM10 n'est pas changée.

- L'éthanol

Il est dosé dans le sang, les urines ou la respiration. Il permet de rechercher une consommation aigüe d'alcool. Il n'est pas possible de le doser dans les cheveux ou le méconium. Par contre, on pourra doser ses métabolites dans ces matrices comme l'éthyl glucuronide (EtG), l'éthyl sulfate (EtS) ou les Fatty Acid Ethyl Esters (FAEEs) (Lamy et Thibaut, 2011).

- Gamma- Glutamyl Transférase (GGT)

L'élévation des GGT se produit après 8 à 10 jours d'une consommation régulière excessive (Lamy et Thibaut, 2011). En cas de réduction ou d'arrêt de l'alcoolisation le taux diminue de moitié tous les 15 jours environ. C'est un marqueur peu sensible (50 à 70%) et peu spécifique (60 à 70%) (Sauvanaud et al., 2014) car de nombreuses autres causes peuvent concourir à son augmentation : l'obésité, le diabète, les médicaments inducteurs enzymatiques, toutes les maladies hépatiques à l'origine d'une cholestase, etc…. Il s'agit d'un examen simple à réaliser et peu coûteux. Il n'est pas utilisé seul pendant la grossesse car les taux de GGT peuvent être modifiés au cours de la grossesse.

- Le Volume Globulaire Moyen (VGM)

L'élévation du VGM apparaît environ après 2 mois au moins d'une consommation régulière excessive. Il est élevé chez 4% des adultes et dans 65% des cas, son augmentation est liée à une consommation excessive d'alcool. Le VGM est donc peu sensible (30 à 40%) mais très spécifique (90%) L'association du dosage des

GGT et de la mesure du VGM a une sensibilité de 90% environ. Il s'agit d'un examen simple et peu coûteux et donc utilisé en pratique courante (Lamy et Thibaut, 2011 ; Sauvanaud et al., 2014).

- Les Transaminases : Aspartate Aminotransférase (ASAT) et Alanine Aminotransférase (ALAT)

Des taux élevés d'ASAT ont été rapportés chez 39 à 47% des individus alcoolodépendants. Un rapport ASAT/ALAT > 2 est suggestif d'une étiologie alcoolique. Les transaminases sont des marqueurs du foie assez précis mais ils ne peuvent pas être utilisés chez la femme enceinte car les mesures des enzymes hépatiques sont susceptibles d'être perturbées pendant la grossesse (Lamy et Thibaut, 2011, Sauvanaud et al., 2014).

- La Transferrine Déficiente en Carbohydrate (CDT)

La CDT est un marqueur fiable pour l'abus d'alcool de façon chronique ou répétée (Sauvanaud et al., 2014). Chez un sujet qui boit, le pourcentage de CDT augmente très rapidement dès que la consommation alcoolique est supérieure à une dose de 50 à 80 g d'alcool par jour pendant au moins 8 jours (une bouteille de vin à 10°). La spécificité de ce dosage est de 97% et sa sensibilité évaluée à 82%. La demi-vie de la CDT est comprise entre 14 et 17 jours environ, ce qui en fait un index intéressant dans les cas d'alcoolisme intermittent. Le taux de CDT n'est pas influencé par d'autres pathologies (d'où sa spécificité) ni par la prise de médicaments. A noter que la grossesse influence le dosage qui augmente d'une unité par litre toutes les 5 semaines après le premier trimestre de grossesse. Après 3 semaines d'arrêt d'imprégnation éthylique, ce dosage est normalisé. Les femmes produisent plus de CDT naturellement et donc peuvent produire moins de CDT en réponse à une forte consommation d'alcool. Whitty et al. (1997) ont cherché à comparer les taux sanguins de CDT chez la mère et dans le sang de cordon. La mesure de la CDT du sang de cordon était plus élevée que celle du sang de la mère, on ignore pour quelle raison. Le CDT est le marqueur le plus spécifique de l'abus d'alcool et, lorsqu'il est combiné avec les GGT, la sensibilité croît sans perdre en spécificité (Niemelä et al., 2007).

Rink et al. (2007) ont analysé des échantillons de sang chez les sujets alcoolo-dépendants (n=177) en les comparant avec un groupe contrôle (n=181). Aucun des marqueurs biologiques étudié n'a une sensibilité supérieure à 90% tandis que tous ont une bonne spécificité : CDT, VGM, GGT, homocystéine plasmatique totale et acide folique. La combinaison de ces marqueurs chez les sujets de sexe masculin permet d'atteindre une sensibilité de 98,6% et une spécificité de 86,4%. Chez les femmes, la combinaison des mesures du VGM et de la CDT permet d'obtenir une sensibilité à 94 % et une spécificité à 96%. Pour les femmes, le fait d'ajouter les dosages d'homocystéine et des folates ne permet pas d'augmenter la sensibilité ni la spécificité (Rink et al., 2007).

Les tests suivants sont beaucoup moins utilisés en routine mais ils sont particulièrement intéressants pour connaitre l'exposition du nouveau-né à l'alcool au cours de la vie intra utérine car ils sont dosables dans les cheveux et dans le méconium. On utilise les techniques d'immunologie pour obtenir un dosage qualitatif et la chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS) pour avoir un dosage quantitatif.

- L'Ethyl glucuronide (EtG) et l'Ethyl sulfate (EtS)

L'éthyl Glucuronide (EtG) et l'éthyl sulfate (EtS) sont des métabolites de l'alcool (Dahl et al., 2002, Sauvanaud et al., 2014). Ils se différencient par leurs voies de formation et de dégradation. Ils sont des marqueurs d'une consommation excessive d'alcool mais ce ne sont pas de bons marqueurs pour suivre une consommation récente ou aigüe. L'EtG et l'EtS sont influencés par l'âge, le sexe et une grande variété d'autres maladies. Ils sont solubles dans l'eau, stables et peuvent être détectés dans plusieurs fluides corporels, les tissus ou les cheveux. Peu de temps après une consommation d'alcool, même en faible quantité, l'EtG peut être positif (Weinmann et al., 2004). Il peut détecter l'absorption d'éthanol 80 heures après l'élimination complète de l'alcool dans le corps (Wurst et al., 2006). Son taux peut être mesuré dans le sang, les cheveux et le méconium. L'EtG et l'EtS ont une sensibilité et une spécificité proche de 100%. En associant ces dosages avec d'autres mesures comme celles de la CDT, du VGM et des gammas GT ainsi que des Fatty Acyl Ethyl Ester synthase (FAEEs), la sensibilité est accrue. Morini et al.(2010) ont comparé les dosages de l'EtG, de l'EtS et des FAEEs dans le méconium et les cheveux de la mère et du nouveau-né (99 dyades mère/enfant). Ils concluent que le méconium semble être la meilleure matrice pour évaluer l'exposition intra utérine à l'éthanol et que l'EtG et l'EtS sont de bonnes méthodes pour évaluer l'exposition in utero du nouveau-né à l'alcool, ils ont ainsi réalisé plusieurs études sur ces métabolites dans différentes matrices. L'EtG et l'EtS sont plus stables que les FAEEs au niveau des variations de chaleur et, de ce fait, sont plus intéressants à utiliser pour les dosages dans le méconium (puisque la couche dans lequel est le méconium varie en température).

- Les Fatty Acid Ethyl Esters synthase (FAEEs) ou acides gras

Les FAEEs sont des métabolites de l'alcool. Ils sont composés de 7 molécules d'acides gras : palmitate d'éthyl, palmitoléate d'éthyl, stéarate d'éthyl, oléate d'éthyl, linoléate d'éthyl, linolénate d'éthyl et arachidonate d'éthyl. Le linoléate d'éthyl est le plus spécifique d'une intoxication éthylique (Sauvanaud et al., 2014). Il a une spécificité et une sensibilité autour de 95%. Gareri et al. (2008) ont réalisé une étude en analysant 682 méconiums couplés avec les données déclaratives de la mère sur la consommation d'alcool pendant la grossesse

; 17 des 682 méconiums se sont révélés positifs pour les FAEEs soit 5 fois plus que les données déclaratives sur une consommation excessive d'alcool pendant la grossesse (2,5% versus 0,5%).

1.5.2 Marqueurs biologiques de la consommation de tabac pendant la grossesse

L'intoxication tabagique peut être évaluée par la mesure de différents marqueurs dans les milieux biologiques. Ces marqueurs diffèrent par leur spécificité et leur sensibilité dans la distinction fumeur /non-fumeur. Il est important de distinguer les marqueurs spécifiques du tabac (nicotine, cotinine) des marqueurs non spécifiques pouvant avoir d'autres origines que la fumée de cigarette (CO, cadmium, HbCO, thiocyanates, ...). En pratique médicale, nous nous intéressons aux marqueurs spécifiques du tabac.

- Nicotine et cotinine (métabolite de la nicotine)

La cotinine est un métabolite de la nicotine (Florescu et al., 2007), on peut la doser dans le sang, les urines ou d'autres matrices comme le méconium ou les cheveux, ces dernières sont celles qui sont le plus utilisées pour évaluer l'exposition du fœtus au tabac.

Le méconium s'avère un milieu particulièrement intéressant pour rechercher des bio marqueurs d'exposition au tabac (Chan et al., 2004). Des techniques analytiques ont été décrites depuis quelques années. Le dosage de la nicotine ou de ses métabolites dans le méconium constitue un témoin fidèle du tabagisme durant la troisième partie de la grossesse (Kohler et al., 2007). Grâce à cette analyse, il est possible de différencier l'exposition des mères fumeuses, des mères soumises à un tabagisme passif et des mères non fumeuses (Sherif et al., 2004). Le dosage de la cotinine et de la nicotine peut aussi se faire dans les cheveux (Jacqz-Aigrain et al., 2002) et permettre ainsi des études rétrospectives mais il y a un biais lié à la pollution atmosphérique qui comporte de la nicotine.

La cotinine est le produit de l'oxydation hépatique de la nicotine par le cytochrome P450 (enzyme CYP2A6). Sa demi-vie d'élimination est relativement longue (18 à 24h). Elle explore l'exposition tabagique des deux derniers jours. Le dosage de la cotinine urinaire peut être utile pour adapter la substitution lors d'un sevrage difficile (femme enceinte, coronarien, résultats inattendus). Sa sensibilité est de 96-97 % et sa spécificité de 99-100% dans les urines. Le taux de cotinine urinaire est plus élevé chez les enfants noirs que chez les enfants blancs (à exposition alléguée égale), il dépend du nombre de cigarette fumées autour de l'enfant et de l'identité des fumeurs, la mère reste la personne la plus contributive par rapport à la présence de cotinine dans les urines de l'enfant. Dans les cheveux, le taux de cotinine est deux fois plus élevé (à exposition alléguée égale) dans les cheveux que dans les urines, quel que soit le type de cheveux. Dans le lait maternel, on retrouve 2 à 10 fois plus

de cotinine urinaire chez les enfants nourris au sein par une mère fumeuse, comparativement au biberon (Lamy et al., 2014).

1.5.3 Marqueurs biologiques de la consommation de cannabis pendant la grossesse

Le THC-COOH (11-nor- Δ9-carboxy-tétrahydrocannabinol) : le THC-COOH est un métabolite du cannabis et peut être dosé dans le sang, les urines et différentes matrices comme les cheveux ou le méconium (Britton et al., 2004). Le dosage qualitatif est obtenu par immuno-analyse. La technique de chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse permet d'avoir un résultat quantitatif. La sensibilité du test de dépistage est comparable à celle du test urinaire au seuil de 50 µg/l pour le cannabis (exprimé en THC-COOH) (Marchei et al., 2006). La spécificité est bonne pour le cannabis mais des fausses réactions positives peuvent se rencontrer. C'est la raison pour laquelle il est impératif de confirmer tout test positif au dépistage (par immuno-analyse) par un dosage quantitatif par spectrométrie de masse (technique de référence).

Deuxième partie : Matériel et Méthodes

1.1 Objectifs de l'étude

1.1.1 Primaire

Etablir la prévalence de la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte habitant dans l'agglomération de la ville de Rouen (Normandie) et accouchant dans l'un des 3 maternités de Rouen en couplant l'interrogatoire des mères et l'ASI aux dosages biologiques dans le méconium des nouveaux nés.

1.1.2 Secondaires

- Calculer le coefficient de concordance entre la consommation déclarée d'alcool, de tabac et de cannabis et les dosages réalisés dans le méconium.
- Etablir un « profil » de femmes enceintes à risque de consommer de l'alcool et du tabac pendant la grossesse et un profil des femmes qui poursuivent la consommation de tabac pendant la grossesse.
- Sensibiliser les enquêteurs, qui seront des élèves sages-femmes, au risque de consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse. Renforcer la prise de conscience de la nécessité d'une prévention chez la femme enceinte et d'une prise en charge médico-psycho-sociale adaptée de la dyade mère-enfant.
- Informer les mères de façon simple et claire sur les problèmes liés à la consommation de substances psychoactives et les orienter vers une structure de soins adaptée si elles le désirent.

1.2 Type d'étude

Il s'agit d'une recherche biomédicale épidémiologique transversale, multicentrique dans les trois maternités de Rouen, soit l'ensemble des maternités de Rouen : la clinique Mathilde, la clinique du Belvédère et le Centre Hospitalier Universitaire.

1.3 Description du protocole

1.3.1 Justification de la réalisation de l'étude sur la région rouennaise et du nombre d'inclusion :

La consommation dans la population générale, en Haute-Normandie, de tabac et de cannabis se situe, d'après les enquêtes, dans la moyenne nationale. La consommation d'alcool dans la population générale est, par contre, un peu plus élevée.

Afin d'éviter les biais de recrutement, l'étude s'est déroulée de façon exhaustive sur un territoire donné et sur un nombre de jours consécutifs. L'étude a donc été proposée à toutes les jeunes accouchées de façon simultanée dans les 3 maternités de Rouen (ville et agglomération de 350 000 habitants, situés au Nord-Ouest de la France) durant les périodes d'étude (trois semaines consécutives en août 2010 et 15 jours consécutifs en août 2011).

Ne faire l'étude que dans quelques maternités de grandes agglomérations entraîne des biais de recrutement très importants, qui sont peut-être à l'origine des chiffres parfois très élevés de consommation notamment de cannabis durant la grossesse que l'on retrouve dans la littérature (Williamson et al., 2006). C'est pour cette raison que nous avons choisi de faire l'étude dans l'ensemble des maternités d'une ville de taille moyenne et pas uniquement les grands centres.

L'effectif a été déterminé avec pour objectif principal d'atteindre un degré de précision satisfaisant, mesuré par la largeur de l'intervalle de confiance à 95 %, sur l'estimation des prévalences de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis par les femmes enceintes. La prévalence attendue la plus faible, au vu de la littérature, est le cannabis. Nous avons donc calculé le nombre de sujets à inclure en fonction de la prévalence attendue de consommation de cannabis pendant la grossesse :

En se basant sur l'effectif de 660 femmes avec donnés complètes, cela donnait une précision absolue (largeur de l'intervalle de confiance à 95 %) dans l'estimation de la prévalence de la consommation de cannabis, comprise entre +/- 0,8 % et +/- 1,3 % (pour des valeurs attendues de prévalence comprises entre 1 % et 3 %) et une précision relative (chiffre précédent rapporté à la valeur attendue) comprise entre 80 % et 43 %. Cela semblait donc tout à fait acceptable en termes de précision absolue et il aurait été très couteux de rechercher une précision supérieure : par exemple, pour avoir une précision absolue au pourcent près (précision absolue toujours de +/- 1,0 % ou meilleure), il aurait fallu presque doubler l'effectif. En termes de précision relative, cela paraissait un peu moins bon mais c'est un peu inévitable car nous attendions des valeurs faibles de prévalence (de 1 % à 3 %) et, là encore, il aurait été très couteux de rechercher une précision supérieure : par exemple, il aurait fallu plus que doubler l'effectif pour atteindre une précision relative toujours égale ou meilleure que 50 %. Au total, cet effectif était donc suffisant pour estimer la prévalence de la consommation de cannabis avec une précision acceptable.

Il y a eu environ 9400 naissances en 2010 dans la ville de Rouen : 2700 accouchements au Centre Hospitalier Universitaire de Rouen (public), 3100 accouchements à la clinique Mathilde (privé), 3600 accouchements à la clinique du Belvédère (privé). Après l'étude pilote réalisée en 2007 au CHU de Rouen, nous avons considéré que 80% des femmes accepteraient de participer à l'étude. Soit 800 femmes potentiellement incluables en considérant les chiffres cités plus haut.

1.3.2 Recherche de facteurs associés aux consommations

Pour ce qui concerne l'étude d'association entre les facteurs recueillis et la consommation de tabac, d'alcool ou de cannabis pendant la grossesse, l'effectif de l'étude lui confère une puissance statistique satisfaisante. Par exemple, pour un facteur dichotomique équilibré, le test d'association avec un risque de première espèce de 5 % (formulation bilatérale) possède une puissance statistique de 80 % pour un degré d'association modéré, donné par un odds ratio compris entre 1,5 et 1,6 (prévalence comprise entre 30 et 20 %) pour le tabac, un odds ratio de 1,6 (prévalence de 15 %) pour l'alcool et un odds ratio compris entre 1,8 et 3,4 (prévalence comprise entre 10 et 3 %) pour le cannabis.

1.3.3 Analyse des résultats

Les caractéristiques des femmes incluses dans cette étude ont été décrites en utilisant les méthodes de statistique descriptive standard : moyenne (déviation standard), médiane (minimum et maximum) et pourcentages.

1.3.3.1 Estimation de la prévalence

Les prévalences des consommations de tabac, d'alcool et de cannabis ont été estimées ponctuellement et par intervalle de confiance.

1.3.3.2 Recherche de facteurs associés

- Analyse univariée : On a recherché les associations séparées entre les facteurs recueillis et la consommation de tabac, d'alcool, ou de cannabis au moyen du test du chi 2 pour les facteurs de nature qualitative et du test de Student pour les facteurs de nature quantitative.

- Analyse multivariée : Cette analyse a porté sur les facteurs séparément associés à la consommation de tabac, d'alcool ou de cannabis avec un degré de signification $p < 0,20$ en analyse univariée. Elle a eu pour but de déterminer ceux d'entre eux qui sont associés de façon indépendante à ces consommations. Le modèle de régression logistique a été utilisé et la sélection des facteurs s'est appuyée sur des procédures de pas à pas.

1.3.3.3 Concordance entre les résultats des dosages dans le méconium et la déclaration de consommation par la mère.

L'association entre la consommation (oui/non) déclarée par la mère et le résultat (positif ou négatif) du dosage dans le méconium a d'abord testée en utilisant le test de MacNemar et quantifiée par l'estimation de l'odds ratio apparié.

Le degré de concordance entre la consommation déclarée par la mère et le résultat du dosage dans le méconium a ensuite été évalué par l'estimation du coefficient kappa et le test de la valeur estimée par rapport à la valeur nulle.

1.3.4 Critères d'inclusion et de non inclusion

1.3.4.1 Critères d'inclusion et de non inclusion de la mère

- Critères d'inclusion de la mère

- Femme habitant en Seine-Maritime et accouchant dans l'une des 3 maternités de Rouen participantes à l'étude, durant la durée de l'étude.
- Femme n'étant pas hospitalisée dans un service de réanimation pour une pathologie grave suite à l'accouchement
- Femme comprenant les informations qui lui sont données sur l'étude
- Femme ayant signé un consentement éclairé pour le prélèvement du méconium

- Critères de non inclusion de la mère

- Femme refusant de participer à l'étude
- Femme illettrée
- Femme ne parlant pas ou très mal le français
- Femme ne comprenant pas les informations qui lui sont données sur l'étude
- Femme n'habitant pas en Seine-Maritime mais ayant accouché en Seine-Maritime
- Femme présentant une pathologie grave suite à l'accouchement nécessitant des soins constants
- Femme décédée
- Femme étant incapable majeure
- Femme ayant accouché sous X

1.3.4.2 Critères d'inclusion et de non inclusion de l'enfant :

- Critères d'inclusion de l'enfant

- Enfant étant né durant une des deux périodes d'inclusion
- Enfant dont la mère accepte de participer à l'étude

- Enfant dont la mère a signé le consentement

➢ Critères de non inclusion de l'enfant

- Nouveau-né en détresse vitale nécessitant des soins très importants
- Décès du fœtus in utero
- Mort-né
- Refus de la mère pour que l'enfant participe.

1.3.5 Déroulement pratique de l'étude

1.3.5.1 Les enquêteurs

Les enquêteurs ont été recrutés parmi les élèves sages-femmes de deuxième année au moins. Un partenariat avec l'école de sages-femmes a été réalisé par l'intermédiaire du réseau de périnatalité de Haute-Normandie.

Elles ont reçu une journée de formation complète, réalisée par le Dr Lamy, sur ce qu'est une étude épidémiologique, sur le sujet de l'étude, ses objectifs, leurs rôles au cours de l'étude (notamment l'information des femmes, prélèvement du méconium) et sur les techniques de passation des questionnaires. Cette journée, où la présence de l'enquêteur a été obligatoire, a permis de jeter les bases de la recherche clinique épidémiologique mais surtout d'expliquer leur rôle au sein de l'équipe qui a porté le projet. Ils ont appris à compléter rigoureusement un cahier d'observation (dont l'Addiction Severity Index mais sans calculer les scores de sévérités) notamment et à proposer l'étude aux mères afin d'éviter un maximum de refus par manque de compréhension de l'étude. L'essentiel étant de ne pas perturber les instants privilégiés que la mère passe avec son enfant. Le Dr Lamy ou le Dr Delavenne étaient également sur site afin de recueillir le consentement de la mère. Elles ont assuré la coordination de l'étude sur site.

1.3.5.2 Visite des maternités et organisation sur site

Une réunion d'information s'est déroulée dans chaque maternité avant le démarrage de l'étude afin d'expliquer la pertinence de l'étude et son déroulement pratique. Un ou plusieurs médecins, sur chaque site, ont été investigateurs et ainsi les correspondants privilégiés entre le médecin responsable de l'étude (le Dr S. Lamy) et le site. Le Dr Lamy et le Dr Delavenne ont fait signer les consentements aux mères.

1.3.5.3 Information des mères dans les 5 jours qui ont suivi l'accouchement

La mère a reçu une information complète sur l'étude, elle a reçu une fiche de renseignements sur le déroulement de l'étude. Cette information a été réalisée par un médecin. Elle a pu être complétée par l'enquêteur. Une trace écrite, datée et signée, se trouve dans le dossier médical, à côté de l'information écrite et du consentement daté et signé par la mère.

C'est l'enquêteur qui s'est assuré que la mère a bien été informée avant le prélèvement de méconium chez son enfant, qu'elle a lu et signé le consentement éclairé.

Un des consentements daté et signé par la mère a été remis à l'investigateur.

1.3.5.4 Déroulement de l'étude sur site

- L'enquêteur a fait passer l'Addiction Severity Index (ASI) à la mère dans les 5 jours qui ont suivi l'accouchement et a recueilli des informations (consommation pendant les grossesses antérieures, avant la grossesse actuelle, pendant la grossesse actuelle, consommation du conjoint pendant la grossesse, déroulement de la grossesse…). Il lui a fait passer les questionnaires en respectant son intimité (lorsque qu'elle se trouvait seule dans la chambre, sinon dans une pièce où l'enquêteur a pu être seul avec la mère…). Les questionnaires étant anonymisés, il s'est assuré que l'étiquette présente sur les questionnaires est identique à celle présente sur tous les tubes de prélèvements de la mère et de l'enfant, et sur le cahier d'observation. Les kits de prélèvements et les étiquettes ont été fournis par le Centre de Ressource Biologique (CRB) de Rouen. La passation de l'ensemble des questionnaires a duré environ 30 minutes.

- Les enquêteurs ont été présents sur le site de l'étude de 8H30 à 16H30. Ils ont commencé par vérifier qu'il n'y avait pas d'échantillons de méconium au réfrigérateur (en effet, si le méconium était expulsé la nuit, l'équipe soignante a mis la couche dans un sac plastique hermétique au réfrigérateur), s'il y en avait, ils ont porté l'échantillon à l'aide d'une glacière jusqu'au congélateur –20°C présent dans l'établissement. Ils ont vérifié aussi que cette étiquette était identique à celles présentent sur les questionnaires et le cahier d'observation. L'enquêteur a été prévenu par les sages-femmes et puéricultrices lorsqu'un nouveau-né avait émis son premier méconium afin qu'il prélève un échantillon et le transporte avec une glacière jusqu'au congélateur à –20°C. Le méconium a été récupéré dans la couche du nouveau-né par la sage-femme ou l'enquêteur. Celle-ci ou celui-ci, avec des gants non stériles, a pris un écouvillon et a déposé dans un tube sec à

peu près 15 grammes de méconium en tout si cela a été possible. L'enquêteur a pris l'étiquette anonymisée correspondante à l'enfant et l'a collée sur le tube. Si le nouveau-né a expulsé le méconium la nuit, il a pu être conservé au frigidaire (+4°C) jusqu'à 24 heures avant d'être congelé à – 20°C. Le tube a été placé dans le réfrigérateur de l'unité en attendant 8H30 le matin pour appeler l'enquêteur afin que le prélèvement soit acheminé jusqu'au congélateur –20°C. De même, si le nouveau-né a expulsé le méconium avant l'obtention du consentement, celui-ci a été conservé au réfrigérateur. Si la mère a refusé de donner son accord, la couche a été jetée.

- A la fin de chaque journée, l'enquêteur a vérifié que le nombre d'échantillons et de questionnaires étaient en adéquation avec le registre des naissances de la structure. De plus, si certains enfants n'ont pas été prélevés (méconium), un fichier des motifs de non prélèvement a été réalisé (perte de la couche, émission tardive ou précoce, grande urgence vitale…)

- Si la mère, au cours des divers entretiens avec le médecin et l'enquêteur, a souhaité entrer dans une démarche de soins, les enquêteurs l'ont orientée de manière appropriée.

- A la fin de l'étude :

- L'enquêteur a été chargé de rendre les cahiers d'observations au médecin délégué responsable sur le site. Celui- ci a été chargé de les remettre à la Direction Régionale de la Recherche de Rouen pour saisie.
- Les échantillons ont été conservés au sein de la maternité à -20°C avant leur acheminement au Centre de Ressources Biologiques (CRB) de Rouen à la fin de chaque période d'étude (2010 et 2011). Le CRB de Rouen a assuré la traçabilité des échantillons et a envoyé l'ensemble des échantillons sur Lille à la fin de l'étude. Les dosages toxicologiques ont été réalisés deux fois dans le laboratoire du Pr Allorge à Lille puis dans le laboratoire du Dr Laurent à Limoges pour vérification de quelques échantillons, en fonction de la matière qui restait dans le tube (97 échantillons pour l'EtG et 7 pour le THC-COOH).

1.3.6 Les données recueillies

Les données recueillies sont de deux types :

- Les questionnaires et les données cliniques du nouveau-né et de la mère.
- Les analyses toxicologiques du méconium

1.3.6.1 Les questionnaires et les données de l'enfant et de la mère (voir le cahier d'observation en annexe)

Nous avons utilisé l'ASI chez toutes les femmes durant l'étude de prévalence. Ce questionnaire est un bon indicateur de la « trajectoire de vie » de la mère.

Des données complémentaires sur la grossesse et sur la consommation de toxiques ont également été recueillies par l'interrogatoire : nombre de cigarettes par trimestre, nombre de verres d'alcool par trimestre pendant la grossesse, nombre de joint de cannabis par trimestre, suivi de la grossesse, antécédents familiaux de consommation de substances psychoactives : Des données sur le père ont été également recueillies : consommation de substances, niveau scolaire, profession…

Nous avons également recueilli les données médicales sur la grossesse (déroulement de l'accouchement) et le nouveau-né (sexe, poids, taille, périmètre crânien, score Apgar à la naissance, présence d'une anomalie congénitale, recherche d'un syndrome de sevrage…).

1.3.6.2 Analyses toxicologiques dans le méconium

Nous avons réalisé les dosages :

1. De la cotinine (reflet de la consommation de tabac). La cotinine, un métabolite majeur de la nicotine, est un biomarqueur relativement stable pour l'exposition active et passive au tabac (Gray et al., 2008).
2. Du 11-nor- delta-9-tétrahydrocannabinol (THC-COOH) (reflet de la consommation du cannabis). Le THC-COOH est le seul métabolite que l'on retrouve dans le méconium.
3. De l'Ethyl Glucuronide (reflet de la consommation d'alcool). Nous avons choisi ce métabolite car dans la revue de littérature, il apparait comme fiable par rapport à la consommation de la mère. Dans un article récent de Himes et al. (2015), l'EtG serait le marqueur dans le méconium avec la meilleure concordance par rapport aux déclarations de la mère. Enfin, nous avons choisi également l'EtG par rapport aux FAEEs car il est plus stable au niveau thermique et l'étude se déroulait en plein mois d'aout (le méconium restait dans les couches avec des variations de températures importantes). Pour finir, nous avons travaillé avec le laboratoire de Lille qui a mis au point la technique d'analyse de l'EtG et ce laboratoire ne possède pas la technique de dosage des FAEEs. Les raisons de doser l'EtG sont donc à la fois scientifique et technique (de faisabilité).

1.3.6.2.1 Techniques pour les analyses toxicologiques :

- Mise en solution des échantillons

- Pesée d'un gramme de méconium, dilué dans 4 mL de méthanol.

- Passage au « Vortex » qui sert de mélangeur, puis aux ultrasons pour essayer de casser au mieux le méconium et libérer les molécules en phase liquide (méthanol).

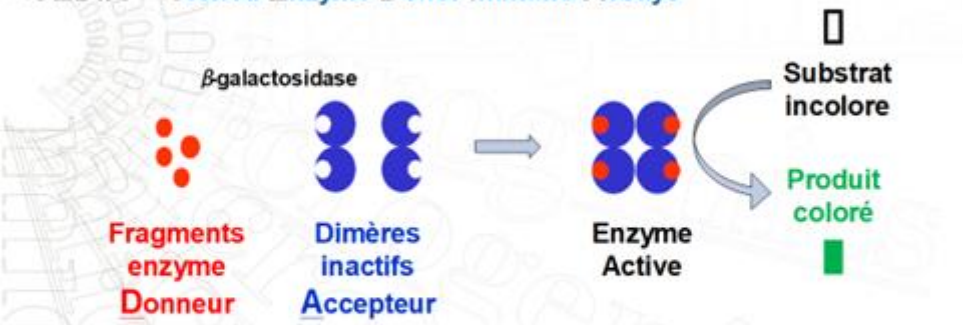
- Centrifugation du tube puis récupération du surnageant méthanolique en petit tube «Eppendorf », à son tour centrifuger pour ne pas avoir de matière solide en suspension dans le méthanol.

- Immuno-Analyses : détection de cannabinoïdes (méthode EMIT / DRI) et d'éthylglucuronide (méthode CEDIA)

Ces analyses utilisent des anticorps dirigés contre une structure chimique définie. Pour l'EtG, il s'agit de l'EtG, donc l'anticorps ne reconnait que cette cible. Pour les cannabinoïdes, plusieurs molécules ont un noyau chimique commun (d'où la classe des « cannabinoïdes », avec entre autres le Δ-9-tétrahydrocannabinol (THC), le 11-hydroxy-Δ9-tetrahydrocannabinol (THC-OH) et le 11-nor-9-carboxy-THC (THC-COOH)), et donc l'anticorps reconnait plusieurs molécules différentes. Pour le méconium, il n'y avait présence que de THC-COOH qui est le métabolite final de la voie de métabolisation.

I. La technique CEDIA (1)

- **CEDIA = Cloned Enzyme Donor Immuno-Assays**



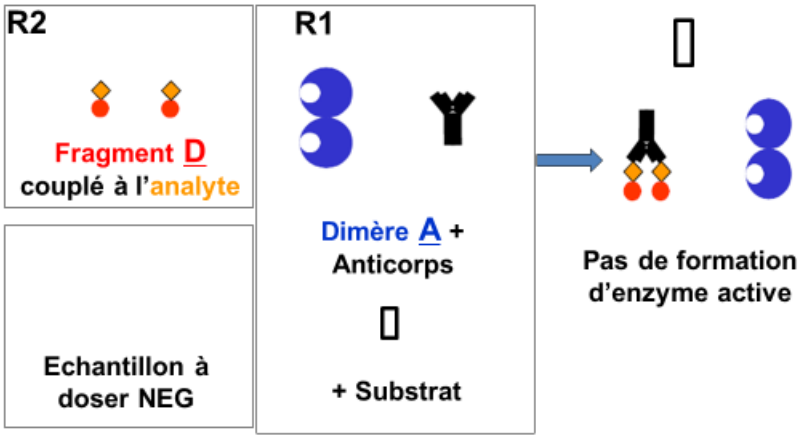
Technique basée sur l'enzyme β-galactosidase produite par génie génétique en 2 fragments inactifs.

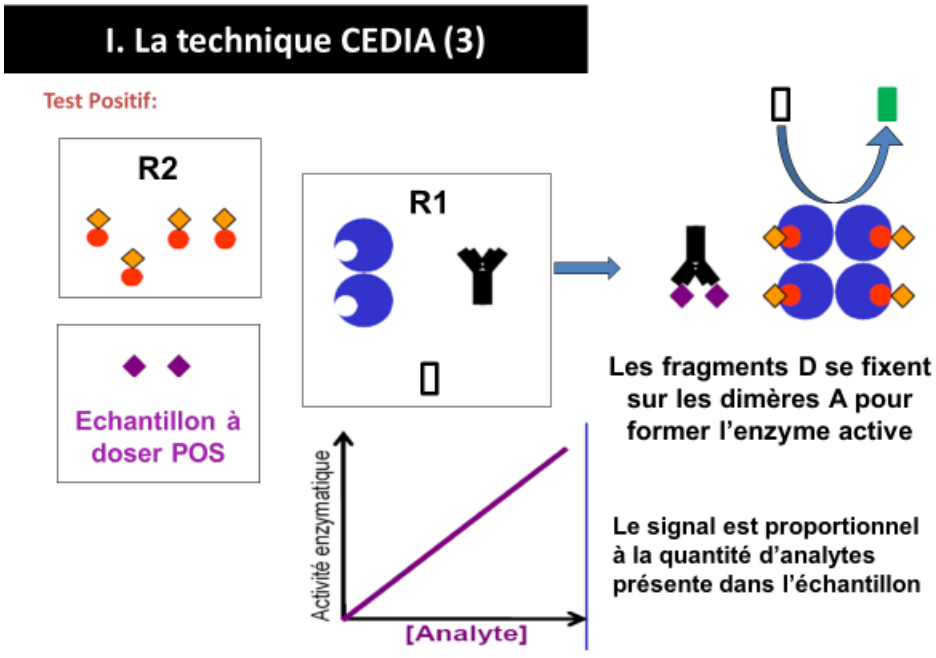
Ces 2 fragments ont la capacité de s'assembler pour reformer l'enzyme active agissant sur le substrat (Rouge de Chlorophénol-β-galactopyranoside) qui donne un produit coloré mesuré par photométrie (à 570 nm).

Thermo ThermoFisher

I. La technique CEDIA (2)

•Test Négatif:

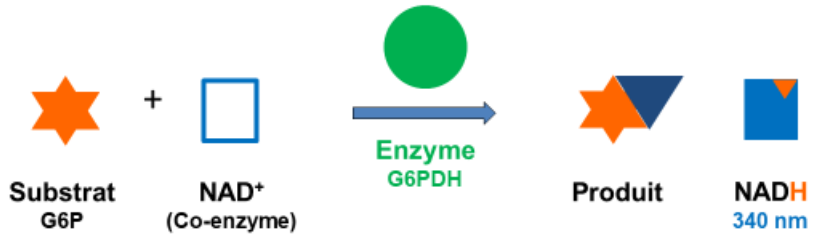



I. La technique CEDIA (3)
Test Positif:
R2
R1
Echantillon à doser POS
Les fragments D se fixent sur les dimères A pour former l'enzyme active
Activité enzymatique
[Analyte]
Le signal est proportionnel à la quantité d'analytes présente dans l'échantillon

Pour les cannabinoïdes, la technique EMIT a été utilisée :

II. Technique EMIT (1)

- **DRI = Enzyme Multiplied Immuno-assay Technic (EMIT)**

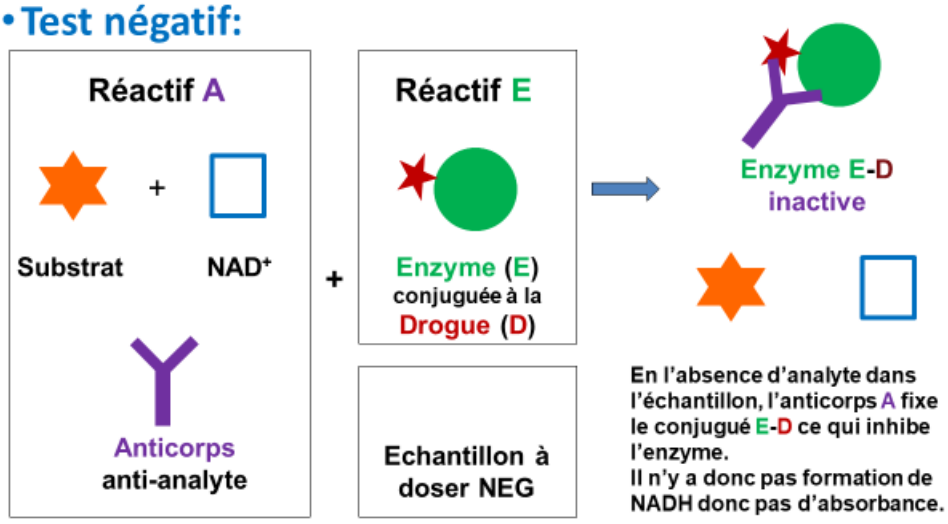


Technique basée sur la transformation du Substrat (Glucose 6 phosphate) en Produit (6phosphogluconolactone) par l'intermédiaire d'une enzyme = G-6-P Déshydrogénase.

Lors de la réaction, l'enzyme a besoin d'une Co-enzyme = NAD qui va se transformer en NADH absorbant à 340 nm .

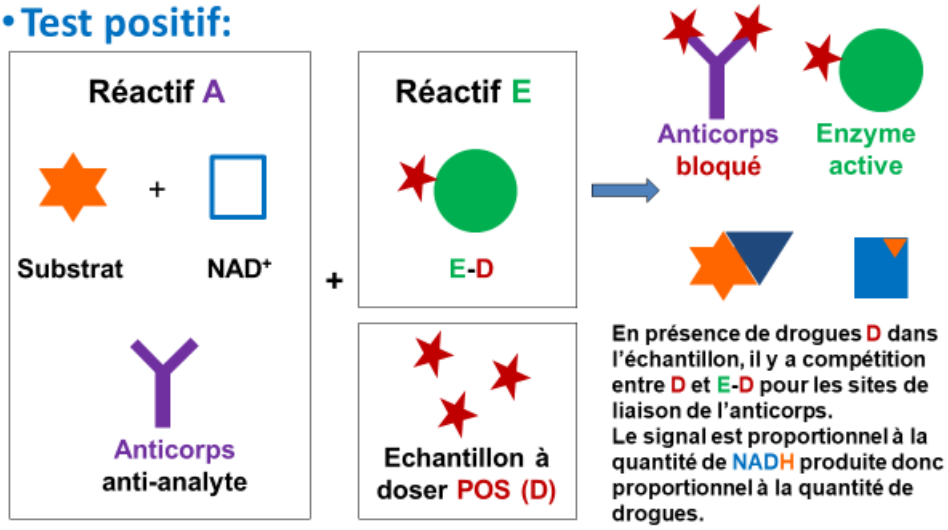
II. Technique EMIT (2)

• **Test négatif:**



II. Technique EMIT (3)

• **Test positif:**



Après avoir identifié les échantillons franchement positifs et ceux « douteux », c'est-à-dire proche du seuil de positivité des tests cannabinoïdes et EtG, ils ont été orientés vers les méthodes spécifiques utilisant la spectrométrie de masse.

Concernant la cotinine, la détection en immunoanalyse n'était pas satisfaisante, et nous avons choisi de passer tous les échantillons en spectrométrie de masse.

Les résultats ont été exprimés quantitativement pour l'EtG et le THC-COOH et qualitativement pour la cotinine.

- **Analyses par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse**

Nous avons travaillé sur une machine qui couple soit un module de chromatographie liquide ultra-haute performance (UPLC en acronyme anglais) pour les cannabinoïdes et cotinine, soit un module de chromatographie gazeuse (GC) pour l'EtG, à un détecteur utilisant la spectrométrie de masse en tandem (MS/MS).

- ✓ Extraction

Dans un premier temps, on a une phase d'extraction.

- Pour les cannabinoïdes :

200 µL d'extrait méthanolique de méconium mélangé à 100 µL de potasse (KOH) puis incubé 30 min à 56 °C, de manière à libérer les THC et métabolites de leurs liaisons à des protéines par exemple. Puis ajout de 200 µL d'acide acétique (pour neutraliser la potasse et de 100 µL d'étalons internes (qui servent pour quantifier les concentrations par la suite) et enfin 3 mL d'un mélange hexane/acétéate d'ethyl pour extraire les cannabinoïdes du mélange, et laisser un maximum d'autres molécules non extraites.

- Pour la cotinine :

Simple dilution de 50µL de l'extrait méthanolique avec 50µL d'une solution contenant l'étalon interne.

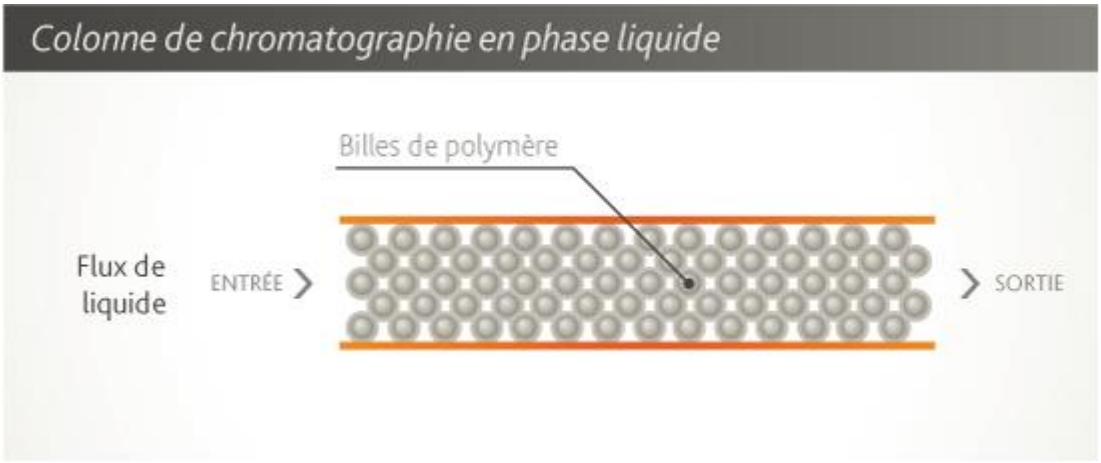
- Pour l'EtG :

200 µL d'extrait méthanolic mélangés à 50 µL d'étalon interne (EtG-d5) puis on sèche sous azote. Ensuite on va rendre les molécules volatiles par ajout chimique d'un dérivant : 50 µL de PFPA (anhydride pentafluoropropionique) pendant 30 min à 60 °C. On sèche à nouveau sous azote et on remet en solution dans l'isooctane pour injecter dans la colonne de chromatographe gazeuse.

✓ **Séparation par chromatographie**

Pour la chromatographie, la séparation se fait grâce à une colonne contenant des radicaux sur des billes de polymères (molécules à plus ou moins longue chaine de carbone en général) greffés sur la paroi interne de la colonne et qui ont pour but d'accrocher les molécules contenues dans l'échantillon injecté. L'accrochage est plus ou moins fort selon chaque structure chimique de molécule, c'est ce qui fait qu'elles sortent plus ou moins rapidement.

La différence entre UPLC et GC, c'est que l'UPLC utilise des liquides pour faire avancer les molécules dans la colonne, alors que la GC utilise un gaz.



En pratique, on injecte dans la colonne d'UPLC ou de GC ce que l'on a préparé précédemment lors de la phase d'extraction, et les différentes molécules sont séparées avant d'atteindre le détecteur.

On fait ça en 3 expérimentations différentes pour

- Le dosage des cannabinoïdes
- Le dosage d'EtG
- La détection de cotinine

Les cut-off pour chaque molécule ont été déterminés dans le laboratoire sur les machines, grâce à la validation de méthode pour chaque molécule (AlSaabi et al., 2011 ; Ristimaa et al. 2010 ; Imbert et al., 2014 ; Dulaurent al., 2016). Ils sont donc indépendants d'articles extérieurs :

- Cotinine : 10 ng/g de méconium
- Etg : 60 ng/g de méconium

- Cannabinoïdes : 20 ng/g de méconium

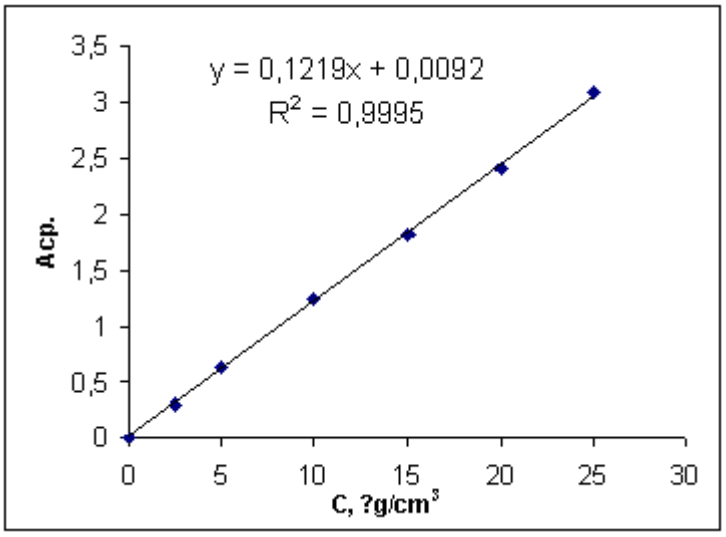
✓ **Détection par spectrométrie de masse en tandem**

Après passage dans la colonne de chromatographie, les molécules arrivent dans le détecteur, qui a le même principe que ce soit pour les cannabinoïdes, l'EtG ou la cotinine.

L'objectif est de repérer la masse spécifique de chaque molécule à doser ou détecter (cotinine).

Pour cela, on paramètre préalablement le détecteur en lui fournissant les masses de THC/THC-OH/THC-COOH (ou EtG, ou cotinine selon le dosage réalisé) et on lui demande de surveiller ces masses à la sortie de la colonne de chromatographie. Pour être très spécifique et sensible, on va ensuite casser les molécules (par un électrospray) et observer les masses des fragments. En fonction de certains réglages de l'appareil, les fragments vont permettre d'affirmer à 100 % que la molécule initiale était bien du THC ou THC-OH ou THC-COOH. Enfin, en utilisant des échantillons dont la concentration est connue d'avance (le laboratoire les prépare eux-mêmes en général), cela va permettre de réaliser des droites de calibration, puis de quantifier la concentration dans chaque échantillon pour les cannabinoïdes et l'EtG.

Exemple d'une droite de calibration. En ordonnée, la réponse du détecteur, en abscisse la concentration de l'échantillon.



1.3.6.3 Conservation et gestion des échantillons

Le Centre d'Investigation Clinique/Centre de Ressource Biologique (CIC/CRB) de Rouen a assuré la gestion des échantillons biologiques en vue de leurs analyses ultérieures, leurs stockages et la gestion de ceux-ci dans ses aspects de référencement, de stockage, de traçabilité des entrées, sorties ou incidents.

Le stockage et la centralisation des produits biologiques ont été coordonnés par le CRB de Rouen grâce à un logiciel de gestion de prélèvements biologiques qui permet une traçabilité rigoureuse de chaque échantillon. Ce système utilise des étiquettes spécifiques à code-barres. Un logiciel comme Databiotec® est contrôlé par mot de passe. Chaque connexion est enregistrée, et l'accès à la base de données est limité selon un profil personnel d'utilisateur. Tous les mouvements et évènements liés à l'existence d'un échantillon (entrées, sorties, réintégration, incidents de la chaîne de froid) sont enregistrés et interrogeables dans le logiciel.

Chaque échantillon a été identifié de manière unique : le prélèvement appartient à une étude et à un sujet. L'échantillon est identifié à l'aide d'un code barre. Un lecteur de code barre permet d'accéder automatiquement à toutes les informations de l'échantillon. La méthode et les conditions de prélèvement, les intervenants, les informations cliniques, les examens complémentaires, la contamination, la qualité, la dangerosité, l'emplacement de l'échantillon sont enregistrés.

Un logiciel permet une description précise de tout type de matériel de conservation (conteneurs). La température de stockage des échantillons est contrôlée par des enregistrements continus et les différents conteneurs sont sous alarme centralisée. Les prélèvements ont été stockés au CIC/CRB de Rouen qui a assuré la conservation et la gestion des échantillons jusqu'à analyse par le laboratoire de toxicologie de Lille. Il assure la traçabilité des échantillons jusqu'à leur destruction. Il n'y a pas eu de constitution de collection biologique pour cette étude.

1.3.7 Justification de la faisabilité de l'étude et de la zone d'étude

Connaître avec certitude la prévalence de la consommation d'alcool et de substances psychoactives chez la femme enceinte est difficile pour plusieurs raisons :

- Les audits sous-évaluent la consommation même dans les études où la relation entre la patiente et le médecin est bonne (Zelner et al. 2012). Certaines études ont montré que la corrélation entre l'ASI et les dosages urinaires de toxiques est correcte mais ces études ont toujours été réalisées chez des patients demandeurs de soins. Dans le cas présent, les jeunes mères sont méfiantes vis-à-vis de ce genre de questionnaires car elles craignent la perte de la garde de leur enfant (Joya et al. 2012). Au vu de l'étude pilote réalisé par l'équipe de

Rouen en juillet 2007, plus de 98% des femmes avaient accepté de répondre à l'ASI et 90% disaient accepter des prélèvements à visée toxicologique. La collaboration entre les toxicologues de la région Nord-Ouest était d'ores et déjà établie et a encore été renforcé par cette étude.

- L'étude a pu se dérouler grâce à l'existence du Réseau Périnatalité de Haute-Normandie, des différents services d'obstétrique, du CIC/CRB de Rouen, du laboratoire de toxicologie de Lille, de l'association des pédiatres normands et de la fédération Inter-Etablissements d'Addictologie.
- La réalisation d'une courte étude pilote sous forme d'interrogatoire en juillet 2007 dans les trois maternités rouennaises a bien montré que cette étude était réalisable et nous a permis, entre autres, de calculer les effectifs humains nécessaires pour sa réalisation pratique et de concevoir l'organisation sur site.
- Cette étude de prévalence était la première de ce type en France.

La ville de Rouen était un lieu propice à une telle étude épidémiologique pour diverses raisons :

- La population des femmes venant accoucher dans la ville de Rouen comprend des femmes habitants en zones urbaines et des femmes habitants dans des zones plutôt rurales, ce qui fait que la population étudiée est un bon reflet de la population générale.

- Les centres sont peu éloignés les uns des autres, permettant un moindre coût des transports et des indemnités des déplacements pour les enquêteurs et les médecins devant se rendre sur les sites.
- Le nombre de naissances sur la ville de Rouen est suffisant pour que l'étude se déroule sur deux périodes de 21 et 15 jours en obtenant une précision tout à fait satisfaisante sur la prévalence de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis chez les femmes enceintes.
- L'existence du Réseau de Périnatalité et la participation du CIC ont assuré une base logistique de qualité.
- La participation du CRB a permis d'assurer la traçabilité des échantillons jusqu'aux laboratoires d'analyses.

1.3.8 Information à la mère :

La mère a signé un consentement éclairé pour la réalisation de cette étude. Les consentements sont archivés à la Direction de la Recherche Clinique de Rouen.

1.3.9 Le méconium

Le prélèvement du méconium est, comme nous l'avons montré, non invasif pour le nouveau-né puisque c'est un déchet naturel.

« Il est à peine besoin d'évoquer le cas de certains produits détachés du corps tant leur sort laisse place à une quasi-indifférence : les cheveux, les ongles, les dents, les excrétions, notamment les larmes ou bien encore les urines. Leur récupération ou utilisation ne semble guère se heurter à des considérations juridiques et morales significatives. » Dictionnaire Permanent Bioéthique et biotechnologies, mise à jour 40 (date d'arrêt des textes : 15 mai 2005) p. 2465, paragraphe 1.

Troisième partie : résultats

1.1 Introduction générale

Nous reprendrons les chiffres ci-dessous dans les 3 articles qui suivent afin d'étayer les modes de consommations avant et pendant la grossesse (en partant des questionnaires) et les concordances avec les dosages biologiques.

Au total, 33.1% rapportent consommer du tabac, de l'alcool et/ou du cannabis pendant la grossesse actuelle. La prévalence de la consommation de tabac est rapportée par 21.2% des femmes pendant la grossesse versus 30.1% avant la grossesse, l'alcool 15.4% pendant la grossesse versus 57.3% avant la grossesse. La consommation de cannabis pendant la grossesse est déclarée par 7 femmes versus 21 femmes avant la grossesse.

Le binge-drinking (>4 verres/occasion) est rapporté par 3 pendant la grossesse versus 25 avant la grossesse. 47,1% déclarent consommer du café pendant la grossesse vs 59,7 % avant la grossesse. 39,4% disent consommer du thé pendant la grossesse versus 53,5% avant la grossesse. Et enfin, 55,3% déclarent consommer du cola avec caféine pendant la grossesse versus 61,8 % avant la grossesse. La consommation d'héroïne est rapportée par 2 femmes avant la grossesse et une pendant la grossesse, une de ces femmes déclare avoir un traitement de substitution avant et pendant la grossesse. Nous n'avons pas, dans notre cohorte, de femmes qui déclarent consommer de la cocaïne. 4 femmes déclarent consommer des anxiolytiques pendant la grossesse versus 10 femmes avant la grossesse. Seulement 2 femmes déclarent une consommation d'analgésiques pendant la grossesse et aucune hors grossesse. 13 femmes déclarent avoir consommé des boissons énergisantes hors grossesse mais une seule dit poursuivre cette consommation pendant la grossesse. 129 (17.8%) femmes déclarent avoir pris au moins un médicament prescrit par jour (y compris les vitamines) avant la grossesse contre 486 (67.1%) pendant la grossesse.

Enfin, nous n'avons pas observé une polyconsommation importante selon les résultats des questionnaires : 25 femmes rapportent une consommation conjointe d'alcool et de tabac, 6 déclarent une consommation de tabac et de cannabis concomitante et 3 rapportent une consommation d'alcool, de tabac et de cannabis.

Au niveau des addictions comportementales, seulement 24 femmes sur les 638 qui ont accepté de répondre déclarent avoir une addiction comportementale : achat compulsif (6 cas), addiction alimentaire de type anorexie/boulimie (2 cas), addiction au sport (2 cas), addiction à internet (9 cas), addiction à des séries télévisées (2 cas) et addiction à la consommation de chocolat (7 cas).

	Avant la grossesse actuelle		Pendant la grossesse actuelle	
	n(%)	95%CI	n(%)	95%IC
Tabac	215(29,7)	[26,5 ; 33,2]	153(21,1)	[18,2 ; 24,2]
Alcool (toute consommation)	414(57,2)	[53,7 ; 61,0]	111(15,4)	[12,8 ; 18,1]
Binge drinking (>4 verres/occasion)	25(3,4)	[2,2 ; 4,9]	3(0,4)	[0 ; 0,9]
Cannabis	21(2,9)	[1,7 ; 4,1]	7(1,0)	[0,26 ; 1,7]
Café (avec caféine)	431(59,7)	[56,1 ; 63,3]	340(47,1)	[43,5 ; 50,7]
Thé (avec théine)	386(53,5)	[49,8 ; 57,1]	284(39,4)	[35,9 ; 43,0]
Cola (avec caféine)	446(61,8)	[58,2 ; 65,3]	398(55,3)	[51,7 ; 58,9]
Boissons énergisantes (avec caféine)	13(1,8)	[0,8 ; 2,8]	1(0,1)	[0 ; 0,4]
Héroïne	2(0.3)	[0 ; 0,7]	2(0.3)	[0 ; 0,7]
Anxiolytiques			4(0,6)	[0 ; 1,1]
Analgésiques			2(0,3)	[0 ; 0.7]

IC : Intervalle de Confiance

1.2 Premier article

Introduction : L'exposition prénatale à l'alcool, au tabac et au cannabis a un impact significatif sur la grossesse, le nouveau-né et l'enfant. Le développement de biomarqueurs fiables est essentiel pour mieux dépister les enfants exposés à l'alcool et aux substances psycho actives pendant la grossesse. Lange et al., (2014) ont signalé que les mères rapportent 4 fois moins leur consommation par rapport aux analyses toxicologiques réalisées dans le méconium. Le méconium est une matrice intéressante pour réaliser les dosages toxicologiques : il est facile à récolter et est le reflet de l'exposition fœtale pendant le dernier trimestre de la grossesse (75% du méconium se forme durant le dernier trimestre de la grossesse).

Objectifs : (1) établir les prévalences de consommation d'alcool, de tabac et de cannabis avant et pendant la grossesse, (2) établir le coefficient de concordance entre la déclaration de la mère (tabac, alcool et cannabis) et le dosage toxicologique dans le méconium (cotinine, EtG et THC-COOH respectivement)

Matériel et méthodes : L'étude s'est déroulée sur 2 périodes de 3 semaines consécutives en 2010 et 15 jours consécutifs en 2011 dans les trois maternités de Rouen (CHU de Rouen, hôpital public ; Le Belvédère, clinique privée ; Mathilde, clinique privée). Des enquêteurs (élèves sages-femmes) ont été chargés de faire passer des questionnaires dont l'Addiction Severity Index (version française de la 5ème édition) à toutes les jeunes accouchées (dans les 5 jours qui ont suivi l'accouchement). L'enquête a été effectuée conformément à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par le comité d'éthique (EudraCT: 2010-A00035-34). Les mères ont été informées par un médecin et leur consentement éclairé a été recueilli.

Les analyses toxicologiques suivantes ont été réalisées dans le méconium :

- Cotinine (reflet de la consommation de tabac) en utilisant la chromatographie associée à la spectrométrie de masse (Ultra-high Performance Liquid Chromatography coupled tandem Mass Spectrometry detection (UPLC-MS/MS)). Cut-off : 10 ng/g de méconium. Les résultats ont été donnés en qualitatif.
- Le THC-COOH (reflet de la consommation de cannabis) en utilisant l'immunonalyse en premier lieu pour l'aspect qualitatif puis avec l'UPLC-MS/MS pour l'aspect quantitatif. Cut-off : 20 ng/g
- L'EtG (reflet de la consommation d'alcool) en utilisant l'immunoanalyse en premier lieu pour l'aspect qualitatif puis avec Gas Chromatography coupled with tandem Mass Spectrometry (GC-MS/MS) pour l'aspect quantitatif. Cut-off : 60 ng/g

Ces analyses ont été réalisées en aveugle deux fois dans le laboratoire de toxicologie de Lille puis quelques échantillons ont été envoyés au laboratoire de toxicologie de Limoges pour vérification (94 méconium réanalysés pour l'EtG et 7 pour les cannabinoïdes). Il n'a pas été trouvé de différences entre les différentes analyses.

L'EtG parait être meilleur que les FAEEs pour déterminer la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse pour plusieurs raisons : il a une meilleure stabilité dans le méconium (notamment en cas de variation de température) et une insensibilité à la variation du régime alimentaire maternel. De plus, selon Himes et al. (2015), l'EtG serait le marqueur dans le méconium avec la meilleure concordance par rapport aux déclarations de la mère. La cotinine, un métabolite majeur de la nicotine, est un biomarqueur relativement stable pour l'exposition active et passive au tabac (Gray et al., 2008). L'évaluation de l'exposition fœtale au cannabis peut être effectuée par détection de l'acide 11-nor-Delta-tétrahydrocannabinol-9-carboxylique (THC-COOH), principal métabolite du tétrahydrocannabinol (THC), il est le métabolite le plus important retrouvé dans le méconium (Marchei et al., 2006).

Pour chaque substance, les femmes ont été classées comme utilisateurs (au moins une cigarette (tabac) ou un verre (alcool) ou un joint (cannabis)) ou non-utilisateurs au cours du mois avant la grossesse et au cours de

chaque trimestre de la grossesse actuelle, sur la base du déclaratif par la mère. L'exposition passive au tabac sur la base des questionnaires de la mère, a également été notifiée.

Les prévalences ont été présentées avec des intervalles de confiance à 95% (IC). Les données épidémiologiques ont été décrites en utilisant les paramètres habituels : moyenne +/- écart type (S.D.), médiane (gamme de valeurs : minimum-maximum) ou fréquences et pourcentages.

L'association entre la consommation (oui/non) déclarée par la mère et le résultat (positif ou négatif) du dosage dans le méconium a été d'abord testée en utilisant le test de MacNemar et quantifiée par l'estimation de l'odds ratio apparié. Le degré de concordance entre la consommation déclarée par la mère et le résultat du dosage dans le méconium a été ensuite évalué par l'estimation du coefficient kappa et le test de la valeur estimée par rapport à la valeur nulle. L'association des variables obstétricales avec le méconium positif à la cotinine a été examinée à l'aide d'une analyse univariée. Les échantillons de méconium dans lesquels les mesures d'EtG et de THC-COOH étaient positives n'ont pas pu être analysés à l'aide d'un modèle univarié en raison du petit nombre de méconium positifs (manque de puissance). La signification statistique a été définie avec $p < 0,05$. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

En cas de jumeaux, nous avons inclus un des jumeaux de façon aléatoire.

Résultats : 993 accouchements ont eu lieu pendant la période d'inclusion. 724 mères ont été incluses et 645 méconiums ont été collectés. 79 femmes ont été incluses sans méconium (31 échantillons avaient une masse<0.2g et 48 n'ont pu être recueillis (souffrance néonatale, émission précoce du méconium, perte de la couche)). Sur les 645 méconiums recueillis, 129 furent positifs à la cotinine. Sur les 642 méconiums analysés pour l'EtG, 19 furent positifs et sur les 616 méconiums analysés pour le THC-COOH : 7 furent positifs. Sur les 993 jeunes accouchées, 269 femmes n'ont pas été incluses pour les raisons suivantes (parfois pour plusieurs raisons) : 61 mères ont refusé de participer, 48 ne parlaient pas suffisamment bien le français, 6 avaient moins de 18 ans et 145 vivaient en dehors de Seine-Maritime, 12 ont quitté la maternité avant l'inclusion, 2 ont eu une maladie grave lors de l'inclusion, dans 6 cas, les bébés sont morts nés et une mère a accouché sous X. A noter que 94% des femmes ont accepté de participer à l'étude.

La prévalence de la consommation de tabac est rapportée par 153(21.2%) [IC95% : 18.2-24.2] femmes pendant la grossesse versus 217(30.1%) [CI 95 % : 26,8 % - 33,5] avant la grossesse, l'alcool par 111(15.4%) [IC95% : 12.8-18.1] pendant la grossesse versus 414(57.2%) [IC95% : 53.7-61.0] avant la grossesse. Le binge drinking (« biture express ») (>4 verres/occasion) est rapporté par 3(0.4%) pendant la grossesse versus 25(3.4%) avant la grossesse et le cannabis par 7(1.0%) [IC95% : 0.3-1.7%] pendant la grossesse versus 21(2.9%) [IC95% : 1.7-4.1] avant la grossesse. L'exposition au tabagisme passif est rapportée par 108(15.0%) femmes pendant la

grossesse. La détection de la cotinine est fortement corrélée à la consommation déclarée de tabac pendant le troisième trimestre (valeur Kappa : 0,79 [IC95% : 0.73-0.85]). Dans 27 cas, nous avons retrouvé un dosage de cotinine positif dans le méconium alors que la mère ne déclarait pas de consommation pendant le troisième trimestre mais on a pu observer que : dans 7/27, les résultats étaient en limite de détection, dans 12 cas, la femme déclarait consommer du tabac pendant le 1er ou le second trimestre de la grossesse, dans 5 cas la femme déclarait une consommation de tabac avant la grossesse et dans un cas elle déclarait un tabagisme passif. Finalement, le résultat de cotinine positive est inexpliqué dans seulement 2 cas sur les 27. Dans 14 cas, on a retrouvé une cotinine négative alors que la mère rapportait une consommation de tabac pendant le troisième trimestre de la grossesse. Dans la moitié des cas, cette consommation était inférieure à 1 cigarette par jour, donc probablement trop faible pour être détectée.

En outre, la détection de cotinine dans le méconium semble plus précise dans la prédiction des conséquences néonatales de l'exposition prénatale au tabac par rapport à la déclaration de la mère (au niveau de la taille et du périmètre crânien notamment). En revanche, nous avons trouvé une concordance plus faible entre les interviews de la mère pendant le troisième trimestre et les résultats toxicologiques dans le méconium pour les métabolites de l'alcool(EtG) et du cannabis (THC-COOH) (valeur Kappa : 0.025 [IC95% : -0.08-0.13] et 0.33 [IC95% : -0.02-0.67] respectivement). Le nombre total d'échantillons de méconium positifs pour l'EtG et le cannabinoïde était faible (19/642 et 7/616 respectivement).

En ce qui concerne l'EtG, nous n'avons retrouvé qu'une seule femme déclarant une consommation d'alcool pendant le troisième trimestre associé à une mesure positive de l'EtG dans le méconium de son bébé. A noter que sur les 724 femmes, 70 rapportent une consommation d'alcool (quel que soit le type de consommation) pendant le premier trimestre de la grossesse, 25 pendant le second et 20 pendant le troisième trimestre (le nombre de verres déclaré était compris entre 1 et 12 quel que soit le trimestre). A noter que 87 femmes déclarent consommer de l'alcool (tout type d'utilisation) et sont négatives dans le méconium.

En ce qui concerne les 19 femmes EtG positive, une seule déclare consommer de l'alcool pendant le troisième trimestre de la grossesse. Sur les 19 femmes, 14 déclarent consommer de l'alcool en dehors de la grossesse (ce qui suppose une sous déclaration pendant la grossesse). En ce qui concerne le cannabis, le coefficient de concordance n'est pas très bon. Sur les 7 méconiums positifs au THC-COOH, 5 sont discordants sans que nous puissions l'expliquer (pas de déclaration de consommation avant la grossesse ou bien par le conjoint).

Nous avons par ailleurs observé des différences importantes entre jumeaux dizygotes en ce qui concerne les résultats des dosages d'EtG et de cotinine.

Enfin, nous n'avons pas observé une polyconsommation importante selon les résultats de l'analyse toxicologique (un seul cas avec les trois toxiques positifs et 7 cas avec cotinine et EtG positifs).

Conclusion : Au niveau toxicologique, la détection de la cotinine apparaît comme un biomarqueur fiable qui pourrait être utilisé pour suivre les enfants exposés au tabac pendant la grossesse car les concordances retrouvées entre la cotinine positive dans le méconium et les variables chez l'enfant (poids, taille, périmètre crânien) sont meilleurs que les concordances entre le déclaratif de la mère et les conséquences chez l'enfant. La mesure de l'EtG dans les échantillons de méconium semble intéressante en cas de risque d'exposition élevée au fœtus puisqu'on a remarqué que pour les taux les plus élevés, les mères ne déclarent pas la consommation. Nous avons observé dans notre étude une très mauvaise concordance entre la déclaration de consommation d'alcool et de cannabis pendant la grossesse et le dosage dans le méconium, ce qui incite à penser que les femmes sous déclarent leur consommation. Le couplage questionnaire et dosages toxicologiques devraient toujours avoir lieu pour documenter une consommation de substance. Des études complémentaires sont nécessaires en ce qui concerne la consommation de cannabis.

Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports

Article accepté :

Lamy S, Hennart B, Houivet E, Dulaurent S, Delavenne H, Benichou J, Allorge D, Marret S, Thibaut F; Perinatal network of Upper-Normandy. Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports.J Psychiatr Res. 2017 Jul;90:86-93.

Concordance entre les dosages toxicologiques des métabolites du tabac, de l'alcool et du cannabis dans 645 échantillons de méconiums chez le nouveau-né en comparaison avec la déclaration chez la mère

Sandrine Lamy[a], Benjamin Hennart[b], Estelle Houivet[c], Sylvain Dulaurent[d], Heloise Delavenne[e], Jacques Benichou[c], Delphine Allorge[b], St_ephane Marret [g],Florence Thibaut[h] *, for the Perinatal network of Upper-Normandy

[a] Department of Addictology, Ramsay- General de Santé, SSR Petit Colmoulins, Harfleur, France

[b] CHU Lille, Service de Toxicologie-Genopathies, F-59000 Lille, France

[c] Department of Biostatistics, University Hospital Rouen, Centre d'Investigation Clinique et de Ressources Biologiques, INSERM CIC-CRB, 1404 Rouen, France

[d] Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, France

[e] Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Brazil

[f] Univ.Lille, EA 4483-IMPECS- IMPact de l'Environnement Chimique sur la Sant_e humaine, F-59000 Lille, France

[g] Department of Neonatal Medicine-Neuropediatrics, Rouen University Hospital and INSERM U 1245, Neovasc Team, Perinatal neurological handicap and Neuroprotection, Institute of Biomedical Research and Innovation, School of Medicine, Normandy University, France

[h] University Hospital Cochin (site Tarnier), University Sorbonne Paris-Cite (Paris V), Faculty of Medicine Paris Descartes, INSERM U894, Centre Psychiatry and Neurosciences, Paris, France

Journal of Psychiatric Research 90 (2017) 86e93

Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Psychiatric Research

journal homepage:

Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports

Sandrine Lamy [a, b, c, d, e, f, g, h], Benjamin Hennart [b], Estelle Houivet [c], Sylvain Dulaurent [d], Heloise Delavenne [e], Jacques Benichou [c], Delphine Allorge [b, c, d, e, f], Stéphane Marret [g], Florence Thibaut [h, *], for the Perinatal network of Upper-Normandy

[a] Department of Addictology, Ramsay- General de Santé, SSR Petit Colmoulins, Harfleur, France
[b] CHU Lille, Service de Toxicologie-Génopathies, F-59000 Lille, France
[c] Department of Biostatistics, University Hospital Rouen, Centre d'Investigation Clinique et de Ressources Biologiques, INSERM CIC-CRB, 1404 Rouen, France
[d] Laboratoire de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Hôpital Dupuytren, CHU de Limoges, France
[e] Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Brazil
[f] Univ.Lille, EA 4483-IMPECS- IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, F-59000 Lille, France
[g] Department of Neonatal Medicine-Neuropediatrics, Rouen University Hospital and INSERM U 1245, Neovasc Team, Perinatal neurological handicap and Neuroprotection, Institute of Biomedical Research and Innovation, School of Medicine, Normandy University, France
[h] University Hospital Cochin (site Tarnier), University Sorbonne Paris-Cité (Paris V), Faculty of Medicine Paris Descartes, INSERM U894, Centre Psychiatry and Neurosciences, Paris, France

article info

Article history:
Received 12 December 2016
Received in revised form
9 February 2017
Accepted 10 February 2017

Keywords:
Pregnancy
Biomarkers
Psychoactive substances
Meconium analysis Maternal
self-reports Prenatal
exposure

abstract

Prenatal psychoactive substance exposure has significant impact on neonatal health and child development and the development of reliable biomarkers is critical. Meconium presents several advantages for detecting prenatal exposure to psychoactive substances, as it is easy to collect and provides a broad time frame of exposure (third trimester). The aim of our study was to compare the prevalence of alcohol, tobacco and/or cannabis use during the third trimester of pregnancy (using maternal self-reports) with the results of meconium testing of their metabolites in newborns (cotinine, ethyl-glucuronide (EtG) and cannabinoid metabolites).

Among all deliveries (993) that occurred in all maternities in Rouen (Normandy) during a defined time period (5 consecutive weeks in August, 2010 and August, 2011), 724 mothers were included and 645 meconium samples were collected. Maternal self-reports, using the Addiction Severity Index (5th edi- tion), and meconium samples were collected within 72 h of delivery.

Cotinine detection appears highly correlated to maternal self-reports (Kappa value: 0.79; [95%CI: 0.73e0.85]). Moreover, detection in meconium seems more accurate in the prediction of neonatal consequences of prenatal tobacco exposure as compared to maternal self-reports. In contrast, we have found a lower concordance between maternal self-reports and meconium testing for EtG and cannabinoid metabolites (Kappa value: 0.13; [95%CI: 0.04e0.22] and: 0.30; [95%CI: −0.03e0.63], respectively); however the total number of EtG- and cannabinoid-positive meconium samples was small. Interestingly, meconium samples with the highest levels of EtG mainly corresponded to negative maternal self-reports. Fetal exposure to alcohol, tobacco or cannabis may also considerably differ as displayed in our pairs of dizygotic twins. Finally, a polyconsumption of these psychoactive substances was not frequently observed according to meconium testing.

In conclusion, cotinine detection appears as a valuable meconium biomarker. EtG measurement in meconium samples seems interesting if there is any risk of high fetal exposure, whereas assessment of prenatal cannabis exposure, using meconium testing, needs to be improved.

© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

* Corresponding author. Service de Psychiatrie-Addictologie Hôpital Tarnier 89 rue d'assas, 75006 Paris, France.
E-mail addresses: sandrine.lamy74@gmail.com (S. Lamy), benjamin.hennart@chru-lille.fr (B. Hennart), Estelle.Houivet@chu-rouen.fr (E. Houivet), sylvain.dulaurent@ unilim.fr (S. Dulaurent), heloise.delavenne@gmail.com (H. Delavenne), Jacques.Benichou@chu-rouen.fr (J. Benichou), delphine.allorge@chru-lille.fr, dallorge@univ-lille2.fr (D. Allorge), stephane.marret@chu-rouen.fr (S. Marret), florence.thibaut@aphp.fr (F. Thibaut).

http://dx.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.012
0022-3956/© 2017 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Prenatal psychoactive substance exposure is an ongoing major concern, with significant impact on neonatal health and neuro- development (Lamy and Thibaut, 2010; Płotka et al., 2014; Lamy et al., 2015; Del Campo and Jones, 2017; Cornelius et al., 2016). It is estimated that 20e30% of pregnant women use tobacco, 3.5e54% use alcohol, 3e10% use cannabis in European countries (Goecke et al., 2014) and 16.4%, 8.5% and 5.3%, respectively in the USA, ac- cording to the National Survey on Drug Use and Health (2014) (https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/NSDUH-DetTabs2014/NSDUH-DetTabs2014.pdf). Lange et al., (2014) re- ported that maternal self-report underestimates alcohol use by 4- fold, compared to biomarker analyses in meconium.

Alcohol, tobacco and cannabinoid metabolites have the ability to accumulate in meconium and their measurements reflect fetal psychoactive substance exposure. Meconium accumulates in the fetal gut from around the 20th week of gestation until birth and the great majority of the meconium is created during the last trimester of pregnancy (Eichler et al., 2016). The use of meconium as a matrix for assessing prenatal drug exposure has yielded a method exhib- iting higher sensitivity, easier collection, than other traditional matrices and a window of detection corresponding to the 3rd trimester (Gareri et al., 2006; Gray and Huestis, 2007; Wright, 2015).

Among alcohol biomarkers, ethyl-glucuronide (EtG) may be superior to fatty acid ethyl esters (FAEEs) due to better stability in meconium and insensivity to maternal diet variation; unlike FAEEs, in meconium, EtG is primarily of maternal origin. Moreover, ac- cording to Himes et al. (2015), EtG (using a cut off > 30 ng/g) is the meconium marker with the highest concordance with maternal self-report of alcohol use. EtG has been established in several studies as a biomarker of fetal ethanol exposure during the third trimester of pregnancy (see for review Burd and Hofer, 2008; Joya et al., 2016). Cotinine, a major nicotine metabolite is a relatively stable biomarker for both active and passive tobacco exposure (Gray et al., 2008). Assessment of fetal exposure to cannabis can be performed via the detection of 11-nor-Delta-tetrahydrocannabinol- 9-carboxylic acid (THC-COOH), the main metabolite of tetrahy- drocannabinol (THC), as it is the most abundant metabolite iden- tified in meconium samples from cannabis-exposed newborns (Marchei et al., 2006).

The aim of our study was to compare the prevalence of tobacco, alcohol and/or cannabis use during the third trimester of pregnancy (using maternal self-reports) with the results of meconium testing of their metabolites in newborns (cotinine, ethyl-glucuronide and THC-COOH were assessed, respectively).

2. Methods and materials

2.1. Clinical data

This study was conducted in all maternity hospitals of Rouen (a city with a population of 350 000 people, located in Normandy, North West of France), namely Rouen University Hospital (public hospital, about 2700 deliveries per year), Mathilde Clinic (private clinic, about 3100 deliveries per year) and Le Belvédère Hospital (public hospital, 3600 deliveries per year). Any pregnant women aged 18 or over and living in our catchment area that delivered a child in one of these maternity hospitals, was included. The study has been conducted during 3 consecutive weeks in August 2010, and 2 consecutive weeks in August 2011. The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and the study design was reviewed by the ethical committee (EudraCT: 2010-A00035-34). A written informed consent was obtained from the mothers by a medical staff between days 2e5 after delivery, once the nature of the procedures had been fully explained and understood. Meconium samples were collected quickly after birth and, in cases where informed consent could not be obtained, samples were destroyed.

Within 72 h after delivery, socio-demographic characteristics and alcohol, tobacco and cannabis use during pregnancy were assessed in mothers using a semi-structured interview conducted by trained midwifery students using the French version of the 5th Edition of the Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1992; French translation: Martin et al., 1996). The characteristics of pregnancy, childbirth and neonates were also recorded using clinical charts. Meconium of neonates was collected.

Each newborn was examined at birth and on day 3 before home discharge by a midwife and a neonatalogist trained in neonatal clinical examination. Specifically, newborns were searched for fetal alcohol syndrome, based on specific dysmorphic facial features and growth retardation (as first described by Lemoine et al., 1968).

2.2. Biological measurements

They were conducted blindly in relation to clinical evaluations.

2.2.1. Meconium samples

Meconium was scraped from diapers and immediately trans- ferred into 15 mL propylene tubes. Each meconium (1 g ± 0.05) was homogenized and mixed vigorously with methanol (4 mL/g of meconium), then vortexed (5 min) and ultrasonicated (15 min). After centrifugation (4500 rpm, 10 min, 4 °C), supernatants were stored at 20 °C in the biological resource center (CRB) of Rouen and then transferred on ice to the University Hospital of Lille. A weight of 0.2 g of meconium was defined as the minimal weight necessary to proceed with the analyses of the samples. For samples weighing between 0.2 and 0.8 g, EtG and cannabinoids were not preliminary detected by immunoanalyses, but were directly quantified using chromatographic methods.

2.2.2. Detection of cotinine in meconium samples

Ultra-high Performance Liquid Chromatography coupled tan- dem Mass Spectrometry detection (UPLC-MS/MS) was used to perform cotinine detection. 50 mL of internal standard (cotinine-d3, Sigma Aldrich, St Quentin Fallavier, France) were added to 50 mL of the methanolic extracts of meconium and 15 mL of the mixture were injected into the UPLC system (Acquity TQ Detector, Waters, Mil- ford, MA). The cut-off for cotinine detection was 10 ng/g.

2.2.3. Detection and quantification of ethyl-glucuronide in meconium samples

An immunoanalysis was performed to detect EtG in meconium using DRI® EtG Assay (Microgenics Corp., Fremont, CA) on an Olympus AU400 instrument (Beckman Coulter, Villepinte, France). The lower limit of detection (LOD), used as the cut-off, was 60 ng/g. All positive samples were subsequently quantified by Gas Chro- matography coupled with tandem Mass Spectrometry (GC-MS/MS) according to a previously published method with slight modifica- tions (AlSaabi et al., 2011). Briefly, 200 mL of meconium methanolic extracts were mixed with 50 mL of the internal standard (EtG-d5 10 mg/mL) and dried under nitrogen stream. After addition of 50 mL of PFPA (pentafluoropropionic anhydride), the vials were sealed to allow derivatization (30 min, 60 °C). After nitrogen drying, residues were dissolved in isooctane (50 mL) and transferred into auto- sampler vials prior to injection (1 mL) in the GC-MS/MS equip- ment (Agilent 7890 coupled to Waters Quattro Micro GC, RAB293). Chromalinks software (Waters) was used for data acquisition and processing. The limit of quantification of EtG was: 40 ng/g.

In order to control for measurements biases, EtG concentra- tions were measured 2 or 3 times in 10 positive meconium sam- ples. The mean variation among repeated measurements conducted in the same meconium samples at different locations was 13%.

2.2.4. Detection and quantification of cannabinoids in meconium samples

An immunoanalysis was performed to detect cannabinoids in meconium using Cedia®THC PLUS Assay (Microgenics Corp.) on an Olympus AU400 instrument (Beckman Coulter). The LOD used as the cut-off was 20 ng/g. All positive samples were subsequently analysed by UPLC-MS/MS to quantify THC and its two main me- tabolites, THC-COOH and THC-OH, according to a previously pub- lished method with slight modifications (Ristimaa et al., 2010). Briefly, 200 mL of meconium methanolic extracts were mixed with 100 mL of potassium hydroxyde 10 M in a 15 mL polypropylene tube and incubated for 30 min at 56 °C. Then, 200 mL of acetic acid (99.8%), 100 mL of internal standards (THC-d3, THC-COOH-d9, and THC-OH-d3, at 200 ng/mL) and 3 mL of hexane/ethyl acetate (90/10) were added. After vortexing and centrifugation, the upper organic phase was dried under nitrogen stream. Finally, after addition of 100 mL of formiate/methanol (20/80) and centrifugation, 15 mL were injected into the UPLC system (Acquity TQ Detector, Waters) equipped with a HSS C18 column. Chromalinks software (Waters) was used for data acquisition and processing. The limit of quantification of each cannabinoid was: 3 ng/g. As nor THC-OH, neither THC, were identified in any of the cannabinoid-positive meconium samples, the reported concentrations correspond to those of THC-COOH.

2.2.5. Analyses of discordant cases between meconium and maternal self-report results

As discordant results were observed between toxicological an- alyses and maternal self-reports of alcohol or cannabis use, 94 samples were reanalysed in another toxicology laboratory for EtG and 7 for THC-COOH quantification (in Limoges). The pre-analytical procedures were the same as those mentioned above. Assay for EtG quantification was performed using a previously published method (Imbert et al., 2014). The cannabinoid quantification was performed using a method adapted from a previously published one (Dulaurent et al., 2016).

2.3. Data analysis

For each psychoactive substance, women were classified as users (at least one cigarette (tobacco) or one drink (alcohol) or any cannabis use) or non-users during the third trimester of pregnancy, based on self-reports. Passive tobacco exposure (vs. no exposure), using maternal self-reports was also considered.

Proportions of users were presented with 95% confidence in- tervals (CI). Epidemiological data were described using the usual parameters: mean ± standard deviation (S.D.), median (range of values: minimum-maximum) or frequencies and percentages.

Concordance between the results of assays (positive or negative) in meconium and maternal self-reports of alcohol, tobacco or cannabis use (yes/no) was first tested using the MacNemar test and secondarily the kappa coefficient, and corresponding 95% CI were estimated. The association of obstetric variables with cotinine positive meconium was examined using univariate analysis. EtG and THC-COOH positive meconium could not be analysed using a univariate model because of the small number of positive meco- nium (lack of power).

Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

In total, 993 deliveries occurred during the inclusion timeframe and 724 deliveries fulfilled the inclusion criteria; 676 meconium samples were collected (mean weight ± S.D.: 4.17 g ± 3.5 [minimum-maximum: 0.002e22.8]) and 645 were included in the final analyses (Fig. 1). In fact, 269 deliveries were not included for the following reasons (sometimes for several reasons): 61 mothers refused to participate, 48 did not speak and/or understand French language, 6 were younger than 18 years, 145 were living outside of our catchment area, 12 left the maternity hospital before inclusion, 2 had a critical illness at inclusion, stillbirths occurred in 6 cases, and one mother delivered anonymously.

The characteristics of the 724 included mothers were the following: 627 (86.6%) were of Caucasian origin, 57 (7.9%) and 20 (2.8%) from Northern and Central Africa, respectively, 3 from Caribbean islands, and the ethnic origin was missing for 9 mothers; median age: 29.6 [18.7e44.2]; only 7 (1%) were living alone; 546 (75.4%) were employed; and 395 (54.5%) had a university degree. The children characteristics at birth were reported in Table 1. No fetal alcohol syndrome (FAS) was clinically observed at birth.

In total, 240 mothers (33.3%) reported tobacco, alcohol and/or cannabis use during current pregnancy (first and/or second and/or 3rd trimesters).

The prevalence of maternal self-report of psychoactive sub- stance use during the third trimester of pregnancy and their respective metabolite measurements in meconium were reported in Table 2.

We found a high level of concordance (Kappa 0.79) between cotinine detection in meconium samples and maternal self-reports of tobacco smoking during the 3rd trimester (Table 3). Among the 98 positive concordant cases regarding tobacco use during the 3rd trimester, the mean number of cigarettes per day smoked was 8. Moreover, 27 meconium samples were cotinine positive, whereas maternal self-reports were negative. In fact, in 7/27 cases, cotinine was considered as positive, but was at the detection threshold; furthermore, in the remaining 20 discordant cases, 12 declared tobacco smoking during the first or the second trimester of preg- nancy, 5 mothers were tobacco smokers before pregnancy which may suggest that tobacco use was under-reported, and an addi- tional one declared passive tobacco exposure during pregnancy; and, finally, among 2/27 positive meconium despite negative maternal self-reports, no explanation was found. Conversely, in 14 cases, cotinine was negative in meconium samples (two measure- ments of the same sample were done), whereas maternal self- reports were positive. Among these cases, the mean number of cigarettes smoked was 3 per day during the 3rd trimester (as compared to 8 in positive concordant cases). Moreover, in 7/14 cases the mean number of cigarettes per day was 1. In summary, these 14 cases (negative meconium and positive self-reports) can be explained by very low or absent tobacco exposure during the 3rd trimester of pregnancy, leading to undetectable cotinine levels in meconium samples.

Interestingly, there was a significant association between co- tinine presence in meconium and length, weight or cranial perimeter of newborns (Table 1), whereas maternal self-reports of tobacco use (during the 3rd trimester) were only correlated with newborns' weight ($p > 0.15$, data not shown).

In contrast, we found a very low level of concordance between EtG quantitative measurements in meconium and maternal self- reports of alcohol use (any use) during the 3rd trimester of preg- nancy (Kappa 0.025) (Table 3). Only one (out of 17 EtG-positive meconium samples) was concordant with maternal self-reports (during the 3rd trimester of pregnancy), whereas the sixteen remaining samples corresponded to mothers who reported no

alcohol use during pregnancy (only 1 declared alcohol use before pregnancy which may suggest that alcohol use could be under-reported). Eight of those sixteen mothers reported alcohol use (any use) during the first and/or the second trimester of the current pregnancy. Six of those sixteen mothers reported previous still-births which might be related to heavy alcohol use during previous pregnancies. Meconium samples with the highest levels of EtG mainly corresponded to negative maternal self-reports. Interest- ingly, in some of these discordant EtG -positive meconium, cotinine was positive with a high concordance with maternal self-reports (in 6/7 cases) (data not shown). In the opposite way, in 19 cases, alcohol use was reported during the 3rd trimester of pregnancy (1e12 glasses during the trimester) while EtG was negative in meconium. Finally, among 19 EtG-negative cases (with positive maternal self-reports during the third trimester of pregnancy), 5 meconium samples were cotinine-positive.

In the same way, we found a low level of concordance (Kappa 0.30) between cannabinoid metabolites analysis in meconium samples and maternal self-reports of cannabis use during the 3rd trimester (Table 3). Among 7 positive meconium samples, 2 were concordant with positive maternal self-reports (1e2 joints/day during the 3rd trimester), whereas five were discordant (furthermore, none declared cannabis use before pregnancy or during previous pregnancies and all 5 declared that their partner did not use cannabis). In all 7 cases, cotinine was also positive. In contrast, in 3 mothers who reported cannabis use during pregnancy, cannabinoid metabolites were negative in meconium (among these latter cases, 2 declared that their partner and themselves were using cannabis daily during the 3rd trimester of pregnancy).

Unfortunately, due to the small number of positive-EtG or -THC-COOH meconium samples, no statistical analyses could be conducted using the newborns characteristics.

Polyuse of the psychoactive substances tested here was not frequently observed according to our biological analyses. In one case, cotinine, EtG and THC-COOH were all positive in meconium. In 7 cases, both cotinine and EtG were positive in meconium. Para- doxically, among these latter cases, in one case, gestational age was 36 but, in general, mean birth characteristics were not significantly different from those from newborns with negative meconium samples (data not shown).

Even more interestingly, in one pair of dizygotic twins, cotinine, EtG and THC-COOH were positive in the meconium samples (Table 4). The EtG and THC-COOH concentrations were 6 times and

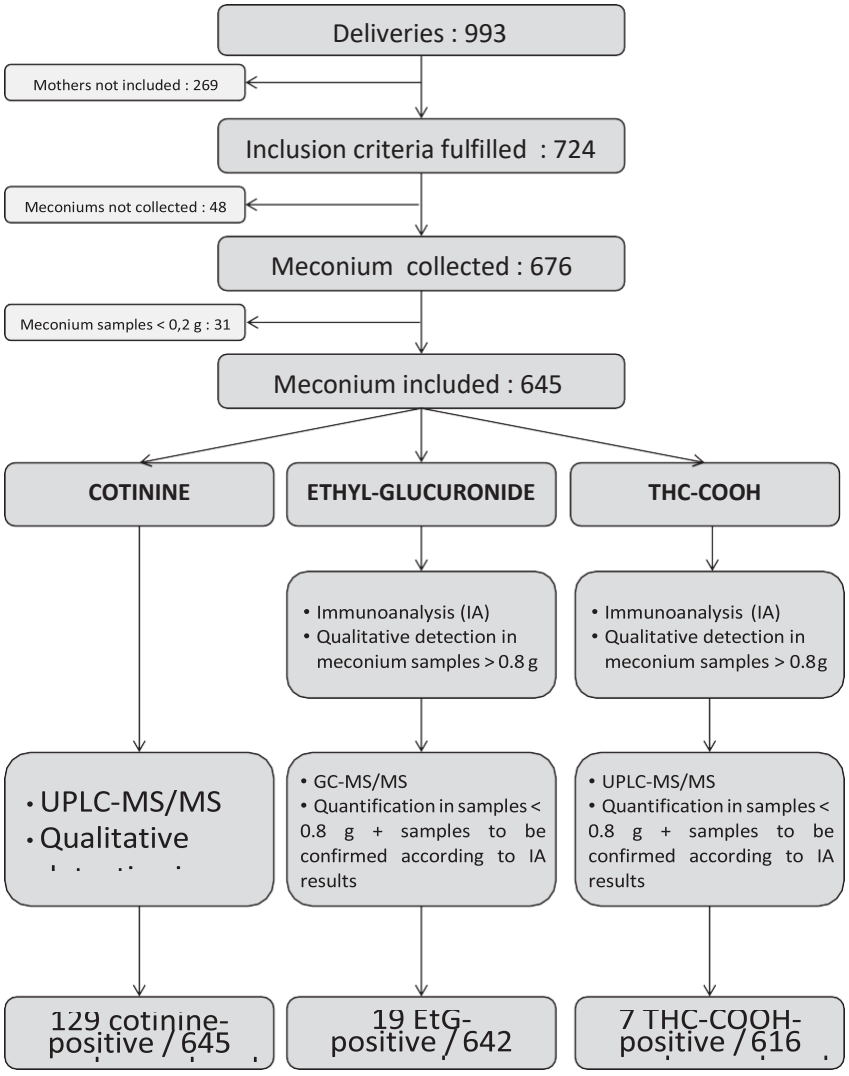


Fig. 1. Flowchart of the biological analyses in meconium samples and results. Among the 645 meconium samples included in the study, all were analysed for cotinine, but only 642 for EtG and 616 for THC-COOH, as the amount of meconium was sometimes not sufficient to perform all three analyses.

Table 1
Association between cotinine, EtG or cannabinoid metabolites in meconium samples and neonates characteristics.

Neonates characteristics	Whole sample 645	Cotinine			THC-COOH		EtG	
		Negative 516	Positive 129	p value	Negative 609	Positive 7 (all cotinineþ)	Negative 623	Positive 19
Gestational age (weeks) (n ¼ 643)								
Mean (S.D)	39.5(1.5)	39.5(1.4)	39.2(1.7)	0.0660	39.5(1.5)	38.9(1.1)	39.5(1.5)	39.2(1.4)
Median value (range: min-max)	40(31e42)	40(31e42)	40(31e42)		40(31e42)	39(37e40)	40(31e42)	40(36e41)
Length(cm) (n ¼ 606)								
Mean (S.D)	49.6(2.3)	49.7(2.2)	49.1(2.3)	0.0044*	49.7(2.2)	47.4(2.7)	49.6(2.2)	48.8(2.6)
Median value (range: min-max)	50(36e55)	50(36e55)	49(43e55)		50(36e55)	48.5(44e51)	50(36e55)	48.5(43.5e53)
Weight(g) (n ¼ 643)								
Mean (S.D)	3346(514)	3386(504)	3186(527)	<0.0001*	3349(516)	2886(514)	3346(511)	3310(637)
Median value (range: min-max)	3350 (1500e4950)	3380 (1500e4945)	3198 (1820e4820)		3350 (1500e4950)	3195 (2015e3320)	3350 (1500e4950)	3320 (2015e4330)
Cranial perimeter (cm) (n ¼ 597)								
Mean(S.D)	34.5(1.4)	34.6(1.4)	34.3(1.4)	0.0341*	34.5(1.4)	33.6(1.7)	34.5(1.4)	34.5(1.7)
Median value range: (min-max)	34.5(30e38.5)	35(30e38.5)	34(31e37)		34.5(30e38.5)	33.5(31e36)	34.5(30e38.5)	34(31e38.5)
Withdrawal syndrome		0	3		0	1	3	0

*p < 0.005 using Student's tests.
No statistical analyses were conducted concerning EtG (ethyl-glucuronide) or cannabinoid due to the small number of positive meconium samples. S.D: Standard Deviation.
Min: Minimum.
Max: Maximum.

Table 2
Prevalence of maternal self-report of alcohol, tobacco and cannabis use during the 3rd trimester of pregnancy and biological measurements of their metabolites in meconium samples.

Maternal self-report (N ¼ 724)	N (%)	95%CI	Missing data
Tobacco (any use) (yes)	123(17.1)	[14.4e19.9]	6
Alcohol (any use) (yes)	26(3.7)	[2.3e5.0]	12
Cannabis (any use) (yes)	6(0.8)	[0.2e1.5]	5
Passive tobacco exposure (yes)	53(7.8)	[5.8e9.9]	47
Biological measurements in meconium samples (N ¼ 645)	**N (%)**	**95%CI**	**Missing Data**
Cotinine (positive)	129(20.0)	[16.9e23.1]	
Ethyl Glucuronide (positive)	19(2.9)	[1.6e4.3]	3
Cannabinoids (positive)	7 (1.1)	[0.3e2.0]	29

CI: Confidence Intervals.
N: Number of subjects or meconium samples.
%: percentage.

2 times higher, respectively, in the female co-twin compared to that in the male one. In two pairs of dizygotic twins, one was concordant for cotinine presence and one was discordant (negative in female and positive in male) whereas, in both cases maternal self-report of tobacco use was positive (Table 4). All discordant cases (between maternal self-reports and bio- logical measurements in meconium) were re-analysed in another laboratory. This second independent analysis did not change the results.

4. Discussion

So far, studies conducted on large cohorts of pregnant women and studying concordance between maternal self-reports of psychoactive substance use (alcohol, tobacco and cannabis) and meconium testing of their metabolites, are scarce.

Maternal self-report is the most widely used method to evaluate ethanol, tobacco or cannabis prenatal exposure (Falcon et al., 2010). Yet, health care professionals should be aware of maternal under-reporting when self-reports are used (Himes et al., 2015). In our study, we have compared maternal self-reports during the 3rd trimester of pregnancy and meconium testing in a large population of pregnant women at delivery regarding alcohol, tobacco and cannabis use. The prevalence of maternal self-reports of alcohol use during the 3rd trimester of pregnancy (any use) was 3.7% as compared with 13.2% of EtG-positive meconium using qualitative immunoa- nalysis (3.6% were positive, 9.5% were at the threshold level) and finally 2.9% when quantitative measurements of EtG were done (cut off: 40 ng/g). Yet, there was almost no correlation between maternal self-reports of alcohol use during the 3rd trimester and EtG measurements (presence or absence). Lange et al. (2014) have conducted a literature review on all studies reporting the preva- lence of prenatal maternal exposure obtained via maternal self- reports and meconium testing. Data were available from 6 coun- tries (Canada, Germany, Italy, Spain, Uruguay and the USA) using fatty acid ethyl esters (FAEEs). Based on maternal self-reports, the prevalence of alcohol use ranged from 0% in Spain (Manich et al., 2012) to 37% in Uruguay (Hutson et al., 2010) (pooled prevalence: 4.5% [95%CI: 0.1e15.1]). In comparison, based on meconium testing, the prevalence of ethanol metabolites ranged from 2.5% in Canada (Gareri et al., 2008) to 16.2% (Manich et al., 2012) and 45% in Spain

Table 3
Concordance between maternal self-reports of tobacco, alcohol or cannabis use during the 3rd trimester and biological measurements in meconium samples.

Tobacco smoking reported during the 3rd trimester	no	yes	Total	p value	Kappa	CI 95%
Cotinine positive	27	98	125	0.04*	0.79	0.73; 0.85
Cotinine negative	499	14	513			
Total	526	112	638			

Alcohol drinking reported during the 3rd trimester	no	yes	Total	p value	Kappa	CI 95%
EtG positive	16	1	17	0.61	0.025	−0.08; 0.13
EtG negative	591	19	610			
Total	607	20	627			

Cannabis smoking reported during the 3rd trimester	no	yes	Total	p value	Kappa	CI 95%
Cannabinoid positive	5	2	7	0.48	0.33	−0.02; 0.67
Cannabinoid negative	601	3	604			
Total	606	5	611			

*p < 0.05 using the Mac Nemar test. Kappa:
Kappa coefficient.
CI: Confidence Interval. EtG:
ethyl-glucuronide.
There were 4 maternal self-reports missing for tobacco and 2 for alcohol.

(Garcia-Algar et al., 2008) (pooled prevalence: 18.9% [95%CI: 8.4e33.9]). They concluded that the prevalence of prenatal exposure was 4.26 times higher according to meconium measurements, as compared to maternal self-reports. Using EtG (with a different cut off value of 247 ng/g), Sanvisens et al. (2016) have reported a prevalence of alcohol use of 4.2% using meconium testing and of 6% using maternal self-reports (48 meconium samples). In the same way, Himes et al. (2015) reported a moderate kappa value of 0.57 between EtG levels (30 ng/g) and maternal self-reports of alcohol use. As observed in our study, Pichini et al. (2012) (607 meconium samples), reported a higher pooled prevalence of ethanol exposure based on maternal self-reports (29%) than the prevalence obtained with meconium testing (7.9%); however, their cut-off value was 444 ng/g, as compared to 40 ng/g in our study. Our study showed that there were a lot of presumed false negative results using EtG as a biomarker of ethanol exposure. In contrast, in EtG-positive meconium samples, there was a large under-reporting of alcohol use during the third trimester in comparison with EtG levels in meconium, which may suggest that women under-declare alcohol use in order to avoid any potential legal consequences. According to Himes et al. (2015), in populations with heavy drinking, where gestational alcohol consumption is not generally socially discouraged, percentages of denying self-reports are lower. However, even in these populations systematic underreporting is an issue.

Thus, a positive meconium test likely indicates continuous drinking during pregnancy and could be interesting to identify the most at-risk group of neonates for further development of FAS. Yet, even in the cases with the highest levels of EtG in meconium, no FAS were observed at birth but this does not foresee the long-term neurobehavioral outcomes of these exposed children. In fact, women are likely to report their alcohol consumption during pregnancy especially when they do not have a high consumption (Goecke et al., 2014). In addition, the association between alcohol use and EtG levels is difficult to ascertain due to individual differ- ences in both maternal and fetal metabolism of ethanol. Actually, in our study, large discordances were observed between EtG mea- surements in one pair of twins. Finally, our sample of neonates with prenatal ethanol exposure (using EtG levels) was too small to conduct any statistical analyses but no major neonatal effects were observed in these cases compared to non-exposed neonates.

The prevalence of maternal self-reports of tobacco use during the third trimester of pregnancy was 17.1% as compared with 20% of cotinine-positive meconium (cut off value at 10 ng/g). In fact, the prevalence of self-reported passive tobacco exposure was 15.0% including 9.3% of women with both passive and active tobacco exposure, the contribution from second hand environmental exposure to meconium testing is still unclear (Gray et al., 2008). Indeed, there was a good correlation between maternal self-reports of tobacco use during the third trimester of pregnancy and cotinine presence in meconium samples. The prevalence of tobacco use using maternal self-reports was 33% in Spain (48 women) (Sanvisens et al., 2016). Himes et al. (2013) and Sanvisens et al. (2016) have found good (0.79) to high (1, with a cut off value of 1 ng/g) correlation between maternal self-reports of tobacco use and cotinine presence in meconium samples. According to Gray et al. (2008), immunoassay testing would even underestimate the prevalence of prenatal tobacco exposure; indeed low exposure during the third trimester failed to be detected in our study, as already reported by Himes et al. (2013). In the same way, Braun et al. (2010) (337 cases) reported that meconium cotinine pres- ence was weakly correlated with the mean cigarettes consumption

Table 4
Biological measurements of cotinine, ethyl-glucuronide (EtG) or THC-COOH in meconium samples in pairs of twins.

THC-COOH 1 (ng/g)	THC-COOH 2 (ng/g)	Cotinine 1	Cotinine 2	EtG 1 (ng/g)	EtG 2 (ng/g)
0	0	Negative	Negative	0	0
0	0	Negative	Negative	0	0
0	0	Negative	Negative	0	0
0	0	Negative	Negative	0	0
0	e	Positive	/	0	e
0	0	Negative	Negative	0	0
0	e	Negative	/	0	e
0	e	Negative	e	0	e
0	e	Negative	e	0	e
176.4[b]	91.8[b]	Positive[b]	Positive[b]	904[b]	148[b]
0	0	Negative[a]	Positive[a]	0	0
0	0	Negative	Negative	0	0
0	0	Negative	Negative	0	0

EtG: Ethyl-glucuronide.
MECO: Meconium.
THC-COOH: cannabinoid metabolite.
1: twin 1; 2: twin 2.
[a] Maternal self-report of tobacco use: positive.
[b] Maternal self-report of alcohol, cannabis and tobacco use: positive. In this case twin 1 was of female gender and twin 2 was of male gender.

per day during the third trimester. Interestingly, in our study, in neonates, there was a significant association between cotinine presence in meconium and length, weight or cranial perimeter, which was not observed using maternal self-reports of tobacco use during the third trimester (except for weight). Cotinine detection in meconium is probably a more accurate method of evaluation of the consequences of prenatal tobacco exposure on neonates than self-reports but quantitative measurements of cotinine do not add more information: reduced weight, gestational age or head circumfer- ence were observed in positive meconium but without any corre- lation with biomarker concentrations (Gray et al., 2010 (87 women); Himes et al., 2013 (119 women); Tsinisizeli et al., 2015 (45 neonates)).

Furthermore, in two cases of withdrawal at birth in neonates, cotinine was positive in meconium and could be an interesting biomarker for the diagnosis of neonatal tobacco withdrawal.

Finally, in two twin pairs, prenatal exposure to nicotine may differ according to fetal metabolism. Unfortunately we did not have quantitative measurements of cotinine in these twins to confirm this hypothesis.

The prevalence of maternal self-reports of cannabis use during the 3rd trimester of pregnancy (any use) was 0.8% compared with 5.5% of positive meconium using qualitative immunoanalysis (1.6% were positive, 3.9% were at the threshold level) and finally 1.1% of positive meconium when quantitative measurements of THC- COOH were done (cut off at 3 ng/g). There was almost no correla- tion between maternal self-reports of cannabis use and THC-COOH quantitative measures except for 2 cases. In the same way, Himes et al. (2013), in a small cohort, observed 24/119 positive maternal self-reports and only 5 positive meconium samples including 2 concordant self-reports. Gray et al. (2010) (86 cases) and García- Serra et al. (2012) have also observed higher numbers of maternal self-reports of cannabis use as compared to meconium testing. Furthermore, it is interesting to point out that the THC- COOH level was half in a male twin as compared to the amount measured in a female co-twin which means that fetal metabolism may greatly differ according to gender.

In the case of cannabis, no statistical analyses were conducted on neonates' characteristics due to the low size of our sample (7/ 611 positive meconium samples); yet, birth length and weight seemed lower in cases of positive cannabinoid metabolites in meconium as compared to negative ones. To disentangle tobacco and cannabis effects is very difficult (Gray et al., 2010) especially concerning decreased length and head circumference as, in our study, all 7 neonates were also exposed prenatally to tobacco.

Finally, psychoactive substance polyuse was not frequently observed according to biological measurements. Among the cases of concurrent tobacco and alcohol exposure, mean birth charac- teristics were not significantly different from meconium negative newborns. To our knowledge, this is the first study considering concurrent tobacco, alcohol and/or cannabis use, using both maternal self-reports and meconium samples testing.

Finally, interviews were conducted immediately after delivery (within 72 h) and poor self-recognition of licit and illicit drug consumption at this particular moment may have introduced biases in self-reports of maternal use of tobacco, cannabis and alcohol use.

5. Conclusion

Maternal psychoactive substance use is an ongoing concern and detecting its use when suspected during pregnancy is a crucial component of early diagnosis of fetal alcohol syndrome and neonatal care. For this purpose, the development of reliable bio- markers is a critical step. Meconium is the preferred specimen as it is easy to collect and provides a broad time frame of exposure (third trimester).

In fact, tobacco is less associated to social stigma as compared to alcohol or cannabis; so maternal self-reports are more reliable. In contrast, pregnant women are aware of the deleterious effects of fetal ethanol exposure and may only reveal alcohol use during pregnancy when it is in moderate or low amount. Moreover, they may be afraid of any legal consequences, especially concerning their child, even if, in France, medical practitioners have no duty to report alcohol or psychoactive substance use in pregnant women. Finally, there was almost no concordance between maternal self-reports of cannabis use and THC-COOH quantitative measures.

In the case of cotinine testing in meconium, it seems that, even if it is highly correlated to maternal self-reports, it seems more ac- curate in the prediction of neonatal consequences of prenatal to- bacco exposure.

Fetal exposure may also considerably differ as observed here in pairs of twins. Further research using twins would be of great in- terest in order to improve our knowledge on alcohol and psycho- active substance metabolism in fetus according to gender.

Finally, polyuse of these psychoactive substances was not frequently observed in our sample according to meconium testing. In conclusion, cotinine detection appears as a valuable meco- nium biomarker. EtG measurement in meconium samples seems interesting if there is any risk of high fetal exposure, whereas assessment of prenatal cannabis exposure, using meconium testing, needs to be improved.

Conflicts of interest

F Thibaut is Editor-in-Chief of Dialogues in Clinical Neurosci- ences (grant Servier).

Acknowledgments

Mothers and children who participated in the study; the Peri- natal network of Upper-Normandy coordinated by C. Levéque, L. Marpeau (M.D., Ph.D., Department of Gynaecology-Obstetrics, Rouen University Hospital); P. Fournet (M.D ., Department of Gynaecology-Obstetrics, Belvédère Hospital); M. Durand-Réville (M.D., Department of Gynaecology-Obstetrics, Mathilde Hospital); Association of Midwives of Upper-Normandie; INSERM CIC-CRB 1404, Rouen (J. Weber, A. Cailleux, M. Vasse); FEDER (Fonds Euro- péens pour le Développement Régional de Haute-Normandie); Fédération rouennaise d'addictologie coordinated by F. Thibaut.

We acknowledge Alaa Al Saabi (PharmD, PhD) who participated in the development of the nicotine and ethylglucuronide quantifica- tion methods.

The authors wish to thank the Reviewers for their helpful comments.

This study was supported by: Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) inter-régional 2008, Mildt-Inserm-Inca Paris 2008, Institut de Recherches Scientifiques sur les Boissons (IREB) Paris 2009 and 2011 and Fonds Européen de Développement Régional (FEDER) (European Regional Development Fund of Upper-Normandie). This study was promoted by the Rouen University Hospital.

References

AlSaabi, A., Tournel, G., Hennart, B., Notebaert, D., Allorge, D., 2011. Development and validation of a GC-MS/MS method for the determination of ethyl- glucuronide in human urine and serum. Ann. Toxicol. Anal. 23 (4), 183e191.

Braun, J.M., Daniels, J.L., Poole, C., Olshan, A.F., Hornung, R., Bernert, J.T., Xia, Y., Bearer, C., Barr, D.B., Lanphear, B.P., 2010. A prospective cohort study of bio- markers of prenatal tobacco smoke exposure: the correlation between serum

and meconium and their association with infant birth weight. Environ. Health 27, 9e53.
Burd, L., Hofer, R., 2008. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: a critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. Birth defects research. Part A. Clin. Mol. Teratol. 82, 487e493.
Cornelius, M.D., De Genna, N.M., Goldschmidt, L., Larkby, C., Day, N.L., 2016. Prenatal alcohol and other early childhood adverse exposures: direct and indirect pathways to adolescent drinking. Neurotoxicol Teratol. 55, 8e15.
Del Campo, M., Jones, K.L., 2017. A review of the physical features of the fetal alcohol spectrum disorders. Eur. J. Med. Genet. 60 (1), 55e64.
Dulaurent, S., El Balkhi, S., Poncelet, L., Gaulier, J.M., Marquet, P., Saint-Marcoux, F., 2016. QuEChERS sample preparation prior to LC-MS/MS determination of opi- ates, amphetamines, and cocaine metabolites in whole blood. Anal. Bioanal. Chem. 408 (5), 1467e1474.
Eichler, A., Grunitz, J., Grimm, J., Walz, L., Raabe, E., Goecke, T.W., Beckmann, M.W., Kratz, O., Heinrich, H., Moll, G.H., Fasching, P.A., Kornhuber, J., 2016. Did you drink alcohol during pregnancy? Inaccuracy and discontinuity of women's self- reports: on the way to establish meconium ethyl glucuronide (EtG) as a biomarker for alcohol consumption during pregnancy. Alcohol 54, 39e44.
Falcon, M., Valero, F., Pellegrini, M., Rotolo, M.C., Scaravelli, G., Joya, J., Vall, O., García Algar, O., Luna, A., Pichini, S., 2010. Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing. Forensic Sci. Int. 196 (1e3), 22e26.
Garcia-Algar, O., Kulaga, V., Gareri, J., Koren, G., Vall, O., Zuccaro, P., Pacifici, R., Pichini, S., 2008. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediter- ranean city. Ther. Drug Monit. 30 (2), 249e254.
García-Serra, J., Ramis, J., Simò, S., Joya, X., Pichini, S., Vall, O., García-Algar, O., 2012. [Alternative biological materials to detect prenatal exposure to drugs of abuse in the third trimester of pregnancy]. An Pediatr (Barc) 77 (5), 323e328 (Spanish).
Gareri, J., Klein, J., Koren, G., 2006. Drugs of abuse testing in meconium. Clin. Chim. Acta 366 (1e2), 101e111.
Gareri, J., Lynn, H., Handley, M., Rao, C., Koren, G., 2008. Prevalence of fetal ethanol exposure in a regional population-based sample by meconium analysis of fatty acid ethyl esters. Ther. Drug Monit. 30 (2), 239e245.
Goecke, T.W., Burger, P., Fasching, P.A., Bakdash, A., Engel, A., Häberle, L., Voigt, F., Faschingbauer, F., Raabe, E., Maass, N., Rothe, M., Beckmann, M.W., Pragst, F., Kornhuber, J., 2014. Meconium indicators of maternal alcohol abuse during pregnancy and association with patient characteristics. Biomed. Res. Int. 702848.
Gray, T., Huestis, M., 2007. Bioanalytical procedures for monitoring in utero drug exposure. Anal. Bioanal. Chem. 388 (7), 1455e1465.
Gray, T.R., Magri, R., Shakleya, D.M., Huestis, M.A., 2008. Meconium nicotine and metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry differentia- tion of passive and nonexposure and correlation with neonatal outcome mea- sures. Clin. Chem. 54 (12), 2018e2027.
Gray, T.R., Eiden, R.D., Leonard, K.E., Connors, G., Shisler, S., Huestis, M.A., 2010. Nicotine and metabolites in meconium as evidence of maternal cigarette smoking during pregnancy and predictors of neonatal growth deficits. Nicotine Tob. Res. 12 (6), 658e664.
Himes, S.K., Dukes, K.A., Tripp, T., Petersen, J.M., Raffo, C., Burd, L., Odendaal, H., Elliott, A.J., Hereld, D., Signore, C., Willinger, M., Huestis, M.A., 2015. Prenatal Alcohol in SIDS and Stillbirth (PASS) Network. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. Clin. Chem. 61 (3), 523e532.
Himes, S.K., Stroud, L.R., Scheidweiler, K.B., Niaura, R.S., Huestis, M.A., 2013. Prenatal tobacco exposure, biomarkers for tobacco in meconium, and neonatal growth outcomes. J. Pediatr. 162 (5), 970e975.
Hutson, J.R., Magri, R., Gareri, J.N., Koren, G., 2010. The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis. Ther. Drug Monit. 32 (3), 311e317.
Imbert, L., Gaulier, J.M., Dulaurent, S., Morichon, J., Bevalot, F., Izac, P., Lachâtre, G., 2014. Improved liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of ethyl glucuronide concentrations in hair: applications to forensic cases. Int. J. Legal Med. 128 (1), 53e58.
Joya, X., Marchei, E., Salat-Batlle, J., García-Algar, O., Calvaresi, V., Pacifici, R., Pichini, S., 2016. Fetal exposure to ethanol: relationship between ethyl glucu- ronide in maternal hair during pregnancy and ethyl glucuronide in neonatal meconium. Clin. Chem. Laboratory Med. 54, 427e435.
Lamy, S., Laqueille, X., Thibaut, F., 2015. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: a review. Encephale S1, 13e20 (French).
Lamy, S., Thibaut, F., 2010. Psychoactive substance use during pregnancy: a review. Encephale 36 (1), 33e38 (French).
Lange, S., Shield, K., Koren, G., Rehm, J., Popova, S., 2014. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 14, 127.
Lemoine, P., Harousseau, H., Borteyru, J.P., Menuet, J.C., 1968. Les enfants de parents alcooliques e anomalies observées : à propos de 127 cas. Ouest Med. 21, 476e482.
Manich, A., Velasco, M., Joya, X., García-Lara, N.R., Pichini, S., Vall, O., García- Algar, O., 2012. Validity of a maternal alcohol consumption questionnaire in detecting prenatal exposure. An Pediatr (Barc) 76 (6), 324e328 (Spanish).
Marchei, E., Pellegrini, M., Pacifici, R., Palmi, I., Lozano, J., García-Algar, O., Pichini, S., 2006. Quantification of Delta9-tetrahydrocannabinol and its Major Metabolites in Meconium by Gas Chromatographic-mass Spectrometric Assay: Assay Vali- dation and Preliminary Results of the "meconium Project", vol. 28, pp. 700e706, 5.
Martin, C., Grabot, D., Auriacombe, M., Brisseau, S., Daulouède, J.P., Tignol, J., 1996. Descriptive studies of the use of the addiction severity index. Encephale 22 (5), 359e363.
McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992. The fifth edition of the addiction severity index. J. Subst. Abuse Treat. 9 (3), 199e213.
Pichini, S., Marchei, E., Vagnarelli, F., Tarani, L., Raimondi, F., Maffucci, R., Sacher, B., Bisceglia, M., Rapisardi, G., Elicio, M.R., Biban, P., Zuccaro, P., Pacifici, R., Pierantozzi, A., Morini, L., 2012. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicenter study. Alcohol Clin. Exp. Res. 36 (3), 417e424.
Płotka, J., Narkowicz, S., Polkowska, Z., Biziuk, M., Namieśnik, J., 2014. Effects of addictive substances during pregnancy and infancy and their analysis in bio- logical materials. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 227, 55e77.
Ristimaa, J., Gergov, M., Pelander, A., Halmesmäki, E., Ojanperä, I., 2010. Broad-spectrum drug screening of meconium by liquid chromatography with tandem mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. Anal. Bioanal. Chem. 398 (2), 925e935.
Sanvisens, A., Robert, N., Hernàndez, J.M., Zuluaga, P., Farrè, M., Coroleu, W., Serra, M., Tor, J., Muga, R., 2016. Alcohol Consum. Dur. Pregnancy Analysis Two Direct Metabolites Ethanol Meconium 17 (3), 417.
Tsinisizeli, N., Sotiroudis, G., Xenakis, A., Lykeridou, K.E., 2015. Determination of nicotine and cotinine in meconium from Greek neonates and correlation with birth weight and gestational age at birth. Chemosphere 119, 1200e1207.
Wright, T.E., 2015. Biochemical screening for in utero drug exposure. Drug Metab. Lett. 9 (2), 65e71.

1.3 Deuxième article

Nous avons réalisé un second article en ciblant plus précisément la consommation de tabac chez la femme enceinte (en couplant les résultats des questionnaires avec les dosages de cotinine).

Introduction : Les conséquences de l'utilisation croissante du tabac pendant la grossesse sont un problème important de santé publique. Une meilleure connaissance du profil des femmes qui poursuivent la consommation de tabac pendant la grossesse permettrait de mieux cibler les campagnes de préventions. Les études utilisant des dosages toxicologiques dans le méconium des bébés couplés aux questionnaires validés dans la littérature et ayant lieu de façon exhaustive sur une période limitée dans un territoire donné sur l'ensemble des femmes ayant accouché sont rares. Identifier des biomarqueurs fiables qui permettent d'identifier au mieux les enfants ayant été exposés au tabac permettra de réaliser des dépistages de masse pour pouvoir améliorer la prise en charge de ces enfants de façon précoce.

Objectifs : (1) Estimer la prévalence de la consommation de tabac chez les femmes enceintes ayant accouché dans une des trois maternités de Rouen (ville de 350 000 habitants, Haute-Normandie) pendant une période limitée; (2) Identifier le profil des femmes consommant du tabac pendant la grossesse (en utilisant dans un premier temps les questionnaires puis le dosage de cotinine dans le méconium) ; (3) Identifier le profil des femmes qui poursuivent leur consommation de tabac pendant la grossesse (basé sur les réponses aux questionnaires et sur le dosage de la cotinine) et finalement (4) Comparer les caractéristiques du nouveau-né selon que le dépistage de la cotinine est positif ou négatif afin de déterminer si la cotinine est un marqueur plus fiable de l'exposition au tabac du fœtus pendant la grossesse que l'interrogatoire de la mère.

Matériel et méthodes : Cette étude épidémiologique a été menée dans les trois maternités de la ville de Rouen pendant 3 semaines consécutives en août 2010 et 2 semaines consécutives en août 2011 de manière simultanée. Les données socio-démographiques ont été recueillies entre

autres avec l'Addiction Severity index (version française de la 5ème version de l'ASI) par des élèves sages-femmes sous la supervision de médecins. Les données cliniques de la mère et de l'enfant ont été recueillies dans les dossiers médicaux. La cotinine a été mesurée dans le méconium de l'enfant (cf. article précédent). L'enquête a été effectuée conformément à la dernière version de la Déclaration d'Helsinki et approuvée par le comité d'éthique (EudraCT: 2010-A00035-34). Les mères ont été informées par un médecin et leur consentement éclairé a été recueilli.

Les femmes ont été classées comme utilisatrices (au moins une cigarette pendant toute la période de grossesse) ou non-utilisatrices : (1) avant la grossesse actuelle, (2) ou pendant la grossesse actuelle, sur la base des réponses aux questionnaires ou bien sur la base de la présence de cotinine dans le méconium des nouveaux nés.

Les prévalences ont été présentées avec des intervalles de confiance à 95% (IC). Les données épidémiologiques ont été décrites en utilisant les paramètres habituels : moyenne +/- écart type (S.D.) ou fréquences et pourcentages.

La recherche de facteurs associés a été réalisée à partir d'analyses univariées et multivariées.

Analyse univariée : les associations séparées entre les variables démographiques, obstétricales ou clinique et la consommation déclarée de tabac et/ou des échantillons de méconium positifs à la cotinine ont été recherchées au moyen du test du chi 2 ou du test exact de Fisher (selon les effectifs) pour les facteurs de nature qualitative et du test de Student ou de Mann et Whitney (selon la distribution des données) pour les facteurs de nature quantitative.

L'analyse multivariée a porté sur les facteurs séparément associés à la consommation de tabac ou à la présence positive de cotinine dans le méconium avec un degré de signification $p<0,20$ en analyse univariée et avec au plus 15% de données manquantes. Elle a pour but de déterminer ceux d'entre eux qui sont associés de façon indépendante à cette consommation. Le modèle de régression logistique a été utilisé et la sélection des facteurs s'est appuyé sur des procédures de pas à pas. Selon la littérature actuelle, en plus des variables qui étaient statistiquement significatives dans notre étude, d'autres variables, telles que l'âge maternel et l'appartenance ethnique de la mère (habituellement rapportées dans la littérature), ont également été incluses dans le modèle comme variables d'ajustement, même si elles n'étaient pas statistiquement significatives dans notre cohorte.

Les associations entre les caractéristiques sociodémographiques et cliniques associées à la poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse actuelle ont été examinées de la même manière que celle décrite ci-dessus. Pour étudier le groupe des femmes qui a poursuivi la consommation de tabac pendant la grossesse, nous avons mis ensemble toutes les femmes qui disaient consommer avant la grossesse (au moins une cigarette/mois) puis nous avons regardé deux groupes : celles qui ont déclaré poursuivre la consommation après le premier trimestre de la grossesse versus celle qui ont déclaré cesser la consommation après le premier trimestre (mais avec une cotinine négative dans le méconium afin d'être sûr d'éliminer les femmes qui ne disaient pas la vérité). La signification statistique a été définie avec $p < 0,05$. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Résultats : 724 femmes ont finalement été incluses et 645 échantillons de méconium ont été analysés pour la cotinine. 129 furent positifs.

Pour 79 dyades mères/enfant, le méconium n'a pas pu être récupéré. Dans notre cohorte, on observe que les mères et les pères ont un âge moyen de 30,1 (S.D. = 5,0) et 32,4 ans (S.D. = 5,8), respectivement. 86,5% des femmes sont d'origine caucasienne ; les mères ont en moyenne 1,8 enfants (S.D. = 1,0), y compris la grossesse actuelle, environ la moitié des parents ont un niveau d'études élevé et une grande majorité sont employées (> 75%).

9% des mères déclarent avoir été agressées sexuellement, physiquement ou émotionnellement au cours de leur vie ; 26,5% des mères déclarent avoir eu par le passé un trouble dépressif ou un trouble anxieux ou bien des idées suicidaires alors que seulement 9,5% signalent une utilisation antérieure de psychotropes ; peu de mères (4,4%) ont été hospitalisées auparavant ou ont reçu des soins pour un trouble psychiatrique.

Enfin, dans la plupart des cas, les mères ont bénéficié d'une surveillance régulière pendant la grossesse actuelle (87,3%) et environ 18% ont eu des problèmes médicaux pendant la grossesse actuelle et/ou à l'accouchement.

La prévalence de la consommation de tabac déclarée pendant la grossesse était de 21,2%. 20% des échantillons de méconium étaient positifs à la cotinine. Nous avons trouvé des associations positives entre la caféine (café, thé ou cola) ou l'utilisation de cannabis et le tabagisme déclaré pendant la grossesse actuelle. En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association entre l'alcool et le tabagisme pendant la grossesse actuelle.

Dans notre étude, nous avons observé que le risque de déclaration de consommation de tabac pendant la grossesse est augmenté avec le nombre d'enfants (la parité) et si la mère :

(1) est célibataire/divorcée/veuve plutôt que mariée,

(2) si la mère a été hospitalisée pour des problèmes médicaux,

(3) si elle passe son temps libre avec des amis ou seul, plutôt qu'avec sa famille,

(4) si elle a été en conflit avec ses parents pendant une longue période tout au long de sa vie

(5) si elle n'a pas eu une surveillance régulière de sa grossesse et, enfin,

(6) si elle a signalé, au moins une fois dans sa vie un traitement pour un problème d'ordre psychologique ou psychiatrique ou bien si elle déclare avoir eu des troubles émotionnels ou dépressifs, si elle a eu des idées suicidaires ou a réalisé une tentative de suicide antérieurement.

En revanche, le risque de consommation de tabac pendant la grossesse est diminué avec l'âge du père et si : le niveau d'éducation parental ou le statut socioéconomique sont élevés ; si la mère a été employée pendant la grossesse ; si la mère est satisfaite de son statut marital ou de son style de vie et enfin si la grossesse était désirée.

De façon surprenante, nous n'avons trouvé aucune association avec l'âge ou l'origine de la mère, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents familiaux de troubles psychiatriques ou les antécédents personnels d'abus sexuel, physique ou psychologique. Nous avons retrouvé une association positive entre la consommation déclarée de tabac pendant la grossesse par la mère et la consommation du père pendant la grossesse (selon la déclaration de la mère).

Au niveau de l'analyse multivariée, nous avons retrouvé que le risque que la mère déclare consommer du tabac pendant la grossesse augmente lorsque le partenaire est fumeur (selon les dires de la mère) ou bien si la mère déclare avoir eu par le passé un épisode de syndrome dépressif. On remarque en revanche que si la mère a un haut niveau éducatif ou bien si elle rapporte que sa grossesse était désirée, le risque de consommation déclarée de tabac pendant la grossesse serait diminué.

En ce qui concerne les associations entre les caractéristiques sociodémographiques et cliniques associées à la poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse : parmi les 210 femmes qui déclarent consommer du tabac avant la grossesse, 155 disent avoir maintenu le tabagisme pendant la grossesse (après avoir appris qu'elles étaient enceintes). Dans 135 cas où le nombre de cigarettes fumées/jour était disponibles : 101 (74,8%) ont diminué, 4 (3,0 %) ont

augmenté et 30 (22.2%) déclarent ne pas avoir modifié leur comportement. Au cours des 1er, 2ème et 3ème trimestre, le nombre moyen de cigarettes par jour est resté pratiquement inchangé chez les femmes fumeuses : 7.2 (S.D. 6.0), 6.2 (S.D. 5.9) et 6.2 (S.D. 6.1) respectivement par rapport à 14.1 (S.D. 9.4) avant la grossesse.

Nous avons comparé les caractéristiques des 55 femmes qui ont arrêté le tabac avant la fin du 1er trimestre de la grossesse (la cotinine était négative dans les échantillons de méconium) avec celles des 155 fumeuses de tabac avant et pendant la grossesse (avec cotinine positive lorsqu'elles ont déclaré stoppé la consommation pendant la grossesse alors qu'elles déclaraient consommer avant la grossesse). Dans le groupe de 55 femmes qui ont arrêté le tabac lorsque la grossesse était connue par rapport à celles qui ont maintenu l'usage du tabac pendant la grossesse, le nombre moyen de cigarettes par jour avant la grossesse était significativement plus faible (8,5 cigarettes par jour contre 14,1) et l'âge de la première consommation de tabac était significativement plus élevé (17,5 ans contre 16,1 ans).

Le risque de poursuite du tabagisme pendant la grossesse augmente si les femmes déclarent avoir fumé au cours de grossesses antérieures ; si elles déclarent une consommation concomitante de caféine (café, thé, cola) pendant la grossesse actuelle ; si elles rapportent une histoire passée de tentative de suicide ou bien si leurs partenaires consomment du tabac. En revanche, le risque de poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse diminue si les deux parents ont un niveau élevé d'études ; si le statut socioéconomique de la mère est élevé ou si la grossesse était désirée. En utilisant les analyses multivariées, on observe que le risque pour que la mère poursuive la consommation de tabac pendant la grossesse augmente lorsque le partenaire est un fumeur. En revanche, un niveau d'éducation maternelle élevé est associé à une diminution du risque de poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse.

Nous avons remarqué dans notre cohorte que les facteurs de risques de retrouver une cotinine positive dans le méconium sont quasiment identiques (en dehors de l'épisode dépressif) à ceux observés dans la population des mères qui déclarent fumer du tabac pendant la grossesse. Dans notre cohorte, nous observons que le risque de faible poids à la naissance est augmenté si la mère fume du tabac pendant le premier, le deuxième et le troisième trimestre de grossesse. La cotinine est un marqueur intéressant pour observer les conséquences chez l'enfant puisque nous retrouvons chez les enfants positifs à la cotinine un petit poids de naissance, une diminution de

la taille et du périmètre crânien alors que nous n’observons qu’une diminution du poids si on regarde les résultats statistiques avec l’interview de la mère.

Conclusion : Malgré les nombreuses campagnes de prévention menées depuis plusieurs années, la consommation de tabac pendant la grossesse demeure un problème de santé publique majeur en France. Compte tenu de nos résultats et des conséquences négatives de la consommation de tabac pendant la grossesse, les campagnes de prévention devraient être renforcées afin d'améliorer la prise en compte du risque même dans les familles ayant un niveau d'études supérieur et un statut socioéconomique élevé. Considérant que moins d'un tiers des femmes fumeuses ont cessé de fumer lorsqu'elles sont enceintes et que le risque associé à la poursuite du tabagisme, l'éducation et les programmes de prévention devraient insister sur l'usage du tabac durant la grossesse et souligner qu'il n'est jamais trop tard pour arrêter de fumer et que le partenaire devrait toujours être associé aux soins.

Prevalence and risk factors associated to tobacco use in a cohort of pregnant women

Prévalence et facteurs de risques associés à la consommation de tabac chez la femme enceinte

Article soumis à Nicotine & Tobacco Research et à J Expo Sci Environ Epidemiol

Authors:

Sandrine Lamy[a], Estelle Houivet[b], Stéphane Marret[c], Benjamin Hennart[d], Heloise Delavenne[e], Jacques Benichou[b], Delphine Allorge[d,f], Florence Thibaut[g] for the Perinatal network of Upper-Normandy

[a] Department of Addictology, Ramsay- General de Santé, SSR Petit Colmoulins, Harfleur, France email: sandrine.lamy74@gmail.com

[b] Department of Biostatistics, University Hospital Rouen, and Centre d'Investigation Clinique et de Ressources Biologiques, and INSERM CIC-CRB 1404 - Rouen, France

email: Estelle.Houivet@chu-rouen.fr ; Jacques.Benichou@chu-rouen.fr

[c] Department of Neonatal Medicine-Neuropediatrics, Rouen University Hospital and Region-INSERM U1245, Team 4 Neovasc, Institute of Biomedical Research and Innovation, School of Medicine, Normandy university, Rouen, France email: stephane.marret@chu-rouen.fr

[d] CHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, F-59000 Lille, France email benjamin.hennart@chru-lille.fr; delphine.allorge@chru-lille.fr

[e]Department of psychiatry, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Brazil

email: heloise.delavenne@gmail.com

[f] Univ.Lille, EA 4483-IMPECS- IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, F-59000 Lille, France email: dallorge@univ-lille2.fr ;

[g] University Hospital Cochin (site Tarnier), University Sorbonne Paris-Cité (Faculty of Medicine Paris Descartes), INSERM U894, Centre Psychiatry and Neurosciences, Paris, France email: florence.thibaut@aphp.fr

Abstract

Introduction: The potential consequences of the increasing use of tobacco during pregnancy are a major public health concern. Prospective epidemiological studies in populations including all pregnant women during a limited period are scarce.

Methods: This epidemiological study was conducted in three maternity hospitals of a large urban area during consecutive weeks in 2010 and 2011. Maternal sociodemographic and clinical characteristics were assessed after delivery, using the French version of the Addiction Severity Index. The characteristics of pregnancy, childbirth and neonates were recorded using clinical charts. Meconium samples were collected and cotinine presence assessed.

Results: 724 women were included and 645 meconium samples collected. Tobacco use was self-reported by 21.2% [CI 95%: 18.2; 24.2] of mothers during pregnancy; 20% of meconium samples [CI 95%: 16.9-23.1] were cotinine positive. Using multivariate analyses, we found that previous depressive disorders or a smoking partner, predict maternal tobacco use during pregnancy. In contrast, a higher education level and wanted pregnancies were associated with a decreased risk of smoking during pregnancy. Moreover, in female smokers, there was a positive association between quitting smoking during pregnancy and a wanted pregnancy or a higher education level. The risk of low birth weight was increased if the mother was smoking tobacco during pregnancy. The risk of decreased weight, length or cranial perimeter at birth was increased when cotinine was present in meconium samples.

Conclusion: Community education and prevention programs should urgently be improved and it should be emphasized that it is never too late to quit tobacco.

Key words:

pregnancy, prevalence, tobacco, risk factors, Addiction Severity Index, cotinine.

1. Introduction

The consequences of the increasing use of tobacco during pregnancy are a major public health concern worldwide. In fact, they affect both mother and child in a negative way and have lifelong neurodevelopmental, as well as behavioral consequences[1,2,3,4]. A better knowledge of tobacco pattern of consumption during pregnancy could contribute towards improving education and prevention programs. Few studies conducted in this field are methodologically sound. Indeed, few studies have simultaneously included all pregnant women in a given area during a limited period.

The aims of our study were: (1) to estimate the prevalence of tobacco use in a population including all pregnant women who gave birth in 3 maternity hospitals in Rouen (France) during limited time periods using maternal self-reports as well as cotinine presence in meconium samples; (2) to identify risk factors for tobacco use during pregnancy in the whole population of pregnant women (using maternal self-reports and cotinine presence in meconium samples); (3) to identify risk factors associated to tobacco smoking maintenance during pregnancy (using maternal self-reports and cotinine presence in meconium samples), and finally (4) to compare neonate characteristics between cotinine positive and negative meconium samples.

2. Material and Methods

2.1. This epidemiological study was conducted in the three maternity hospitals of a single large urban area (of half a million residents, located in Normandy, North West of France) namely, Rouen University Hospital (public hospital, about 2700 deliveries per year), Mathilde Clinic (private clinic, about 3100 deliveries per year) and Le Belvédère Hospital (public hospital, 3600 deliveries per year). Any pregnant women aged 18 or over and living in our catchment area that delivered a child in one of these maternity hospitals, was included. The study has been conducted during 3 consecutive weeks in August 2010, and 2 consecutive weeks in August 2011. The investigation was carried out in accordance with the latest version of the Declaration of Helsinki and approved by the ethical committee (EudraCT: 2010-A00035-34). A written

informed consent was obtained from the mothers by a medical staff, once the nature of the procedures had been fully explained and understood.

Within 72 hours after delivery, sociodemographic and clinical characteristics were assessed in mothers, using a semi-structured interview conducted by trained midwifery students with the French version of the 5th Edition of the Addiction Severity Index (ASI)[5,6]. The ASI was used to provide an overview of lifetime problems. In case of twins, we have randomized one baby. Additional characteristics of pregnancies, mothers, childbirths and neonates were also recorded using clinical charts. In addition, we estimated the prevalence of tobacco use before pregnancy and during the three trimesters of pregnancy, as well as fathers' consumptions, using maternal self-reports.

2.2. Detection of cotinine in meconium samples

Meconium accumulates in the fetal gut from around the 20th week of gestation until birth and the great majority of the meconium is created during the last trimester of pregnancy[7]. Meconium samples were collected in neonates. Biological measurements were conducted blindly to clinical evaluations. Cotinine (nicotine metabolite) presence was assessed in meconium, according to a method previously described in Lamy et al.[8] The cut-off for cotinine detection was 10 ng/g.

2.3. Statistical analysis

Women were classified as users (at least one cigarette during the entire period of pregnancy) or non-users: (1) before current pregnancy, (2) or during current pregnancy, based on self-reports or on the presence of cotinine in meconium samples in neonates.

Proportions of users were presented with 95% confidence intervals (CI). Epidemiological data were described using the usual parameters: mean +/- standard deviation (S.D.) or frequencies and percentages. The associations of demographic, obstetric or clinical variables with maternal self-reports of tobacco use and/or cotinine positive meconium samples were examined using univariate analyses. A Pearson's Chi-square test or a Fisher exact test was used as appropriate for qualitative variables and a Student t-test or a Mann and Whitney test was used as appropriate for quantitative variables. Odds ratios and corresponding 95% CI were estimated using unconditional logistic regression.

Variables associated with tobacco use during pregnancy or the presence of cotinine in meconium with p value less than 0.20 in the univariate analysis and with at most 15% missing data were retained for the multivariate analysis. A backward step by step unconditional logistic regression was then performed to identify factors independently associated with tobacco use during pregnancy or the presence of cotinine in meconium. According to the current literature, in addition to the variables that were statistically significant in our study, other variables, such as maternal age and ethnicity (usually reported in the literature) were also included into the model as adjustment variables, even if they were not statistically significant in our cohort.

The associations between sociodemographic and clinical characteristics associated to tobacco use maintenance during current pregnancy were examined in the same way as described above. During pregnancy, women were classified as users (when they reported smoking before current pregnancy, at least one cigarette /month and/or when they had been smoking at least one cigarette during pregnancy), or non-users (women who stopped tobacco before the 1st trimester of pregnancy, in addition, cotinine had to be negative in the meconium samples).

Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1. Number of deliveries

In total, 993 deliveries occurred during the inclusion period and 724 fulfilled the inclusion criteria (see Figure 1: Flow Chart 1). Among the three maternity hospitals, no center effect was observed for tobacco use (p=0.64 using maternal self-reports, p=0.50 using cotinine presence).

3.2. Number of meconium samples

Among these 724 participants, we have collected 679 meconium samples [min:0.002g; max:22.8g]; 645 could be analyzed for cotinine presence; 79 women were included in our population without meconium analysis (Flow Chart 1).

3.3. Sociodemographic and clinical characteristics of our population

In summary (Table 1), in our population of 724 mothers, mothers and fathers had a mean age of 30.1 (S.D.=5.0) and 32.4 years (S.D.=5.8), respectively. Using maternal self-reports and the ASI: 86.5% were of Caucasian origin; mothers had on average 1.8 children (S.D.=1.0),

including the current pregnancy; 93% of mothers were living with a partner, and were satisfied with their life conditions; in 25% of cases, mothers have dealt with family conflicts; about half of parents had a high education level and a large majority was employed (> 75%); nine percent of mothers had previously been sexually, physically or emotionally, abused; 26.5% of mothers self-reported any kind of past personal history of depressive or anxiety disorders or suicidal ideations, whereas only 9.5% reported previous psychotropic drug use; few mothers (4.4%) were previously hospitalized or had received care for a psychiatric disorder; finally, in most cases, mothers benefited from regular monitoring during the current pregnancy (87.3%) and about 18% had medical problems during the current pregnancy and/or at childbirth (Table 2). Twenty-five mothers reported concurrent alcohol and tobacco use, 3 reported concurrent cannabis and tobacco use and 3 mothers reported polyconsumption of alcohol, tobacco and cannabis. Newborns characteristics were also reported in Table 2.

3.4. Prevalence of tobacco smoking during pregnancy using (1) maternal self-reports and (2) cotinine presence in meconium samples, respectively

Tobacco use was reported in 21.2% of 724 pregnant mothers [CI 95%: 18.2 - 24.2] and 17.1% [CI 95%: 14.4-19.9] of mothers during the 3rd trimester of pregnancy, versus 30.1 % of mothers [CI 95 %: 26,8 % - 33,5] before pregnancy. In total, 129 meconium samples (20%) [CI 95%: 16.9-23.1] were cotinine positive. We found a high level of concordance (Kappa=0.79 [CI 95% 0.73-0.85]) between cotinine detection in meconium samples and maternal self-reports of tobacco smoking during the 3rd trimester[5].

3.5. Associations between tobacco and caffeine, alcohol or cannabis use during pregnancy (using maternal self-reports)

We have found positive associations between caffeine (coffee, tea or cola) or cannabis use and tobacco use during current pregnancy. In contrast, there was no association between alcohol and tobacco use during current pregnancy (Supplementary Table 1).

3.6. Associations between sociodemographic and clinical characteristics and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports and the ASI)

The risk for tobacco use was increased with the number of previous children and if the mother (1) was single/ divorced/widowed rather than married, (2) was previously hospitalized for medical disorders, (3) had spent free time with friends or alone rather than with her family, (4) was in conflict with her parents for a long time throughout her life, (5) was no regular

monitoring of pregnancy and, finally, (6) if she reported, at least once in her life, any treatment (including psychotropic drug use) for emotional or depressive disorders, suicidal ideations or any previous suicide attempt.

In contrast, the risk for tobacco use was decreased with father's age and if: parental education level or socio-economic status was high; the mother was employed during pregnancy; the mother was satisfied with her marital status or her lifestyle; pregnancy was wanted.

Surprisingly, we have found no associations with maternal age or ethnicity, Body Mass Index (BMI), family history of psychiatric disorders or past personal history of sexual, physical or emotional abuse respectively (Supplementary Tables 2 and 2bis).

3.7. Associations between father's consumption during pregnancy (from mother's interview) and mother's tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports)

We have found positive associations between maternal self-reports of tobacco use and father's tobacco and/or alcohol use during pregnancy (Supplementary Table 3). In contrast, there was no association between maternal tobacco use and father's cannabis use.

3.8. Risk factors for tobacco smoking during pregnancy (using maternal self-reports, the ASI and multivariate analyses)

The risk for tobacco smoking during pregnancy increased when the partner was a current smoker and when the mother reported at least one previous depressive disorder. In contrast, a maternal high education level and a wanted pregnancy were associated with a decreased risk (Supplementary Table 4).

3.9. Associations between sociodemographic and clinical characteristics associated to tobacco use maintenance during current pregnancy (using maternal self-reports and the ASI) (see Figure 2: Flow chart 2)

Among 210 women who were smoking before pregnancy, 155 maintained tobacco use during pregnancy: in 135 cases in whom the number of smoked cigarettes/day was available (data were missing in 20 cases): 101 (74.8%) have decreased, 4 (3.0%) have increased and few did not change (22.2% (30)) their consumption, respectively, when pregnancy was known.

During the 1st, 2nd and 3rd trimesters, the mean number of cigarettes per day remained almost unchanged in smoking women: 7.2 (S.D. 6.0), 6.2 (S.D. 5.9) and 6.2 (S.D. 6.1), respectively, as compared to 14.1(S.D. 9.4) before pregnancy.

We have compared the characteristics of those 55 women who stopped tobacco before the end of the 1st trimester of pregnancy (in addition, cotinine was negative in meconium samples) with those of the 155 women who were tobacco smokers before and during pregnancy or when cotinine was positive in meconium samples of their neonates (see Figure 2: Flow chart 2). In the group of 55 women who stopped tobacco when pregnancy was known as compared to those who maintained tobacco use during pregnancy, the mean number of cigarettes per day before stopping was significantly lower (8.5 cigarettes per day as compared with 14.1) and the age of onset of tobacco smoking was significantly higher (17.5 years vs. 16.1 years).

The risk for tobacco smoking maintenance during pregnancy was increased if women had smoked during previous pregnancies; if they were using caffeine (coffee, tea, cola) during current pregnancy; if they had a past history of attempted suicide; if their partners were using tobacco. In contrast, the risk was decreased if both parents had a high education level; if the mother' socioeconomic status was high or if their partners were using alcohol and, finally, if pregnancy was wanted. We found no association with other major maternal characteristics (See Supplementary Table 5 and 5bis).

3.10. Risk factors for tobacco use maintenance during pregnancy (using multivariate analyses)

The risk for tobacco smoking maintenance during pregnancy increased when the partner was a current smoker. In contrast, a maternal high education level was associated with a decreased risk (Supplementary Table 6).

3.11. Associations between sociodemographic and clinical characteristics (using maternal self-reports and the ASI) and cotinine presence in meconium samples (using uni- and multivariate analyses)

Using univariate analyses, the associations were quite similar to those found when maternal self-reports were used except for: father's economic status, satisfaction of the mother with her marital status or her lifestyle, maternal past history of depressive disorders which were not associated to cotinine (see chapter 3.6 and Supplementary Tables 7 and 8 as compared to Supplementary Tables 2 and 2bis). In addition to the previous associations, lower maternal BMI was associated with cotinine presence in meconium.

Using multivariate analyses, as compared to previous results obtained using the ASI and maternal self- reports (described in previous chapter 3.8 and Supplementary Table 9 as

compared to Supplementary Table 4), the risks were similar except for depressive disorders which were not associated to cotinine presence.

3.12. Associations between the characteristics of pregnancies and neonates and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports or cotinine presence in meconium samples)

Using maternal self-reports, the risk of low birth weight was increased if the mother was smoking tobacco during the first, second and/or third trimesters of pregnancy (data per trimester not shown). Other newborn characteristics were not significantly associated to tobacco smoking. In addition to the positive association between low birth weight and maternal self-report of tobacco use, we also found significant associations between cotinine presence in meconium and length and cranial perimeter of neonates (Supplementary Tables 8 and 10). Gestational age was not associated to cotinine presence.

In smoking mothers during pregnancy (using maternal self-reports and cotinine presence in meconium samples), urogenital malformations and umbilical artery malformations were reported in neonates in 3 and 1 cases respectively vs. 2 and 0 respectively in non-smokers (using maternal self-reports and cotinine absence in meconium samples).

Besides, tobacco smoking during pregnancy (using maternal self-reports and cotinine presence in meconium samples) increased the risk of having no regular monitoring during pregnancy and decreased the prevalence of breastfeeding.

Finally, in our cohort, we have found 3 cases of withdrawal in neonates at birth. In all 3 cases, women declared tobacco consumption during pregnancy; among them, in 2 cases, cotinine was positive in meconium samples.

4. Discussion

This study, conducted in 2010 and 2011, revealed that, using maternal self-reports, the prevalence of tobacco use during pregnancy was high in our population: 21.2% of women reported tobacco use during pregnancy and 17.2% during the last trimester. More importantly, only 26% of previous smokers stopped smoking during pregnancy and more than half still smoked during the 3rd trimester. The prevalence observed in our population was slightly lower than the prevalence reported in a French population of 300 pregnant women in 2008[9] (22%), but similar to Dumas et al study. in 2014[10]. Internationally, it is estimated that 20 to 30% of

pregnant women use tobacco during pregnancy[11]. In 2010-2011, the rates of maternal tobacco smoking during pregnancy were respectively 12% in British Columbia, 24% in Scotland, 17% in England[12], 13% in Sweden, 15-16.4% in the United States[13,14] and 23% in Canada (http//:www.phac-aspc-gc.ca/rhs-ssg/pdf/survey-eng.pdf). In fact, making comparisons between studies conducted in different countries is difficult due to differences in methodologies used (types of interviews, heterogeneity of the studied populations, etc.)[11]. In fact, studies including all pregnancies occurring in a large area during a limited period of time are scarce.

Fetal exposure to tobacco is strongly associated with preterm birth, placental hematoma, low birth weight and birth defects[15,16,17,18]. In our study, we have found an association between low birth weight and length and low cranial perimeters in neonates and cotinine presence in meconium samples. In contrast, tobacco use assessed by maternal self-reports was only associated to low birth weight. In fact, maternal self-reports appeared highly correlated to cotinine detection in meconium samples; however, cotinine detection in meconium seemed more accurate in the prediction of neonatal consequences of prenatal tobacco exposure as compared to maternal self-reports.

In our population, using the ASI, maternal self-reports and multivariate analyses, we have found that having a higher education level, as well as a wanted pregnancy, reduced the risk of tobacco use during pregnancy, which suggests that pregnancy is a good opportunity to stop smoking to the extent that most women having wanted pregnancies may have a higher motivation. In contrast, the risk of tobacco smoking increased when the partner smoked tobacco, which means that tobacco withdrawal should be recommended to both parents. This risk was also increased when women reported previous depressive disorders, suggesting that screening for and care of mental disorders (especially depressive disorders) should be systematic during pregnancy. The same statistical analyses were conducted using cotinine presence and the results were quite similar except for past history of depressive disorders which was not significant. This might be related to the lower size of the sample. In previous studies, young age, ethnicity, low socioeconomic status, living alone, past family history of psychiatric disorders, lack of social support, comorbid psychiatric disorders, alcohol or illicit drug use during pregnancy, not having a regular medical follow-up during pregnancy, or past history of criminal records were considered as additional risk factors for tobacco use during pregnancy[14,19,20,21]. In our study, we have found positive associations between caffeine (coffee, tea or cola) or cannabis use and

tobacco use during current pregnancy, but no association was observed with alcohol use using maternal self-reports; alcohol use was probably under-reported due to stigma.

In our population, three quarters of women did not quit smoking during pregnancy; in 4 cases, they even increased tobacco consumption during pregnancy. The mean number of cigarettes per day in the population of smokers was only decreased by half during the 1st trimester as compared to pre-pregnancy levels and did not change significantly thereafter. In the same way, in a multinational, anonymous web-based study (evaluating 8344 pregnant women in 15 European countries included between October 2011 and February 2012), 35.3% reported tobacco smoking before pregnancy, and 26.2% maintained smoking during pregnancy, 11.4% of whom smoked more than 10 cigarettes per day[22]. In contrast, Smedberg et al.[22] and Miyazaki et al.[23] reported that approximately one-third to half of women who smoked cigarettes before pregnancy stopped smoking during pregnancy. Yet, quitting tobacco smoking at any time during pregnancy has positive consequences for the fetus. As described for tobacco smoking during pregnancy, using the ASI and maternal self-reports, we have found that having a higher education level reduced the risk of tobacco use maintenance during pregnancy. The risk of tobacco use maintenance increased when the partner was a current smoker. Surprisingly, BMI was not associated to tobacco maintenance which means that weight control could not be seen as an important motivation factor during pregnancy. In contrast with the current literature on this topic[22,23,24,25,26,27], in our population, psychiatric factors were not associated to maintenance of tobacco use, except for past history of suicide attempt. This might be related to the size of our sample of women with a past history of psychiatric disorders and to the lack of structured assessment of anxiety and depressive disorders.

5. Limitations of this study

This study has some limitations that need to be considered when interpreting the results.

We have used maternal self-reports of tobacco use before and during current pregnancy, which is a source of uncertainty. Indeed, the responses may have been influenced by social desirability, a bias that tends to be important when the questions deal with socially desirable (or undesirable) behaviours. To decrease the risk of social desirability bias, anonymity of participants was ensured and cotinine presence was assessed in meconium samples of neonates. However, in 79 cases, meconium was not available, in these cases of early or late meconium

release or intensive neonatal care, we may have under-estimated the role of nicotine in neonate characteristics.

Finally, another limitation was the use of a retrospective questionnaire (ASI) answered after delivery; women often did not precisely remember the amounts of tobacco smoked during each trimester of pregnancy.

Conclusion

These results emphasize the urgent need for community education and implementation of prevention strategies focused on risks associated to tobacco use during pregnancy, considering that only one quarter of female smokers will quit tobacco during pregnancy despite their knowledge about risks of fetal tobacco exposure during pregnancy, even in families with high education level and socioeconomic status. Regular gynecological monitoring is a crucial time for information and education of smoking women, especially in population socially disadvantaged and in women with past history of depressive disorders. Tobacco withdrawal should be recommended to both parents. The fact that quitting smoking at any time during pregnancy has shown benefits on the fetus should be emphasized.

References

1.Konijnenberg C. Methodological Issues in Assessing the Impact of Prenatal Drug Exposure. Subst Abuse 2015;9(2):39-44.
2.Polańska K, Jurewicz J, Hanke W. Smoking and alcohol drinking during pregnancy as the risk factors for poor child neurodevelopment. A review of epidemiological studies. Int J Occup Med Environ Health 2015;28(3):419-43.
3.Lamy S, Laqueille X, Thibaut F. Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: a review. Encephale 2015;41(S1):13-20.
4.Berlin I, Golmard JL, Jacob N, Tanguy ML, Heishman SJ. Cigarette Smoking During Pregnancy: Do Complete Abstinence and Low Level Cigarette Smoking Have Similar Impact on Birth Weight? Nicotine Tob Res 2017;19(5):518-524.
5.McLellan AT, Kushner H, Metzger D et al. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. J Subst Abuse Treat 1992;9(3):199-213.
6.Martin C, Grabot D, Auriacombe M, Brisseau S, Daulouède JP, Tignol J. Descriptive studies of the use of the Addiction Severity Index. Encephale 1996;22(5):359-63.
7. Eichler A, Grunitz J, Grimm J et al. Did you drink alcohol during pregnancy? Inaccuracy and discontinuity of women's self-reports: On the way to establish meconium ethyl glucuronide (EtG) as a biomarker for alcohol consumption during pregnancy. Alcohol 2016;54:39-44.
8.Lamy S, Hennart B, Houivet E et al. Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports. J Psychiatr Res 2017;13(90):86-93.
9.Chassevent-Pajot A, Guilou-Landreat M, Grall-Bronnec M et al. Epidemiological study on addictive behaviours during pregnancy in a universitary department. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2011;40(3):237-45.
10.Dumas A, Lejeune C, Simmat-Durand L. Tobacco, alcohol, marijuana and pregnancy: which women are at risk? Santé Publique 2014;26(5):603-12.
11.Lamy S, Thibaut F. Psychoactive substance use during pregnancy: a review. Encephale 2010;36(1):33-8.
12.Shipton D, Tappin DM, Vadiveloo T, Crossley JA, Aitkin DA, Chalmers JJ. Reliability of self-reported smoking status by pregnant women for estimating smoking prevalence: a retrospective cross sectional study. BMJ 2009;339:4347.
13.Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2013;56(1):91-6.
14. Oh S, Reingle Gonzalez JM, Salas-Wright CP, Vaughn MG, DiNitto D. Prevalence and correlates of alcohol and tobacco use among pregnant women in the United States: Evidence from the NSDUH 2005-2014. Prev Med 2017;97:93-99.
15.Płotka J, Narkowicz S, Polkowska Z, Biziuk M, Namieśnik J. Effects of addictive substances during pregnancy and infancy and their analysis in biological materials. Rev Environ Contam Toxicol 2014;227:55-77.
16.Lanari M, Vandini S, Adorni F et al. Study group of Italian Society of Neonatology on risk factors for RSV hospitalization. Respir Res 2015;22:16:152.
17.Ion RC, Wills AK, Bernal AL. Environmental tobacco smoke exposure in pregnancy is associated with earlier delivery and reduced birth weight. Reprod Sci 2015;22(12):1603-11.

18.Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington infant study. Pediatrics 2011;127:647-53.
19.Wakschlag LS, Pickett KE, Cook E, Benowitz NL, Levental BL. Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behaviour in offspring: a review. Am J Public Health 2002;92:967-74.
20.Huizink AC. Moderate use of alcohol, tobacco and cannabis during pregnancy: new approaches and update on research findings. Reprod Toxicol 2009; 28:143-51.
21.Cui Y, Shooshtari S, Forget E, Clara I, Cheung KF. Smoking during pregnancy: findings from the 2009-2010 Canadian Community Health Survey. PLOS ONE 2014;9(1):e84640.
22. Smedberg J, Lupattelli A, Mårdby AC, Nordeng H. Characteristics of women who continue smoking during pregnancy: a cross-sectional study of pregnant women and new mothers in 15 European countries. BMC Pregnancy Childbirth 2014; 25(14):213.
23. Miyazaki Y, Hayashi K, Imazeki S. Smoking cessation in pregnancy: psychosocial interventions and patient-focused perspectives. Int J Womens Health 2015; 21(7):415-27.
24. Kharkova OA, Krettek A, Grjibovski AM, Nieboer E, Odland JØ. Prevalence of smoking before and during pregnancy and changes in this habit during pregnancy in Northwest Russia: a Murmansk county birth registry study. Reprod Health 2016;13:18.
25. Beijers C, Burger H, Verbeek T, Bockting CL, Ormel J. Continued smoking and continued alcohol consumption during early pregnancy distinctively associated with personality. Addict Behav 2014;39(5):980-6.
26. Chertok IR, Haile ZT.Matern Child Health J. Trends in Modification of Smoking Behaviors Among Pregnant Women in West Virginia 2017;21(5):974-981.
27. Míguez MC, Pereira B, Figueiredo B. Tobacco consumption and spontaneous quitting at the first trimester of pregnancy. Addict Behav 2017;64:111-117.

Figure 1: Flow Chart 1

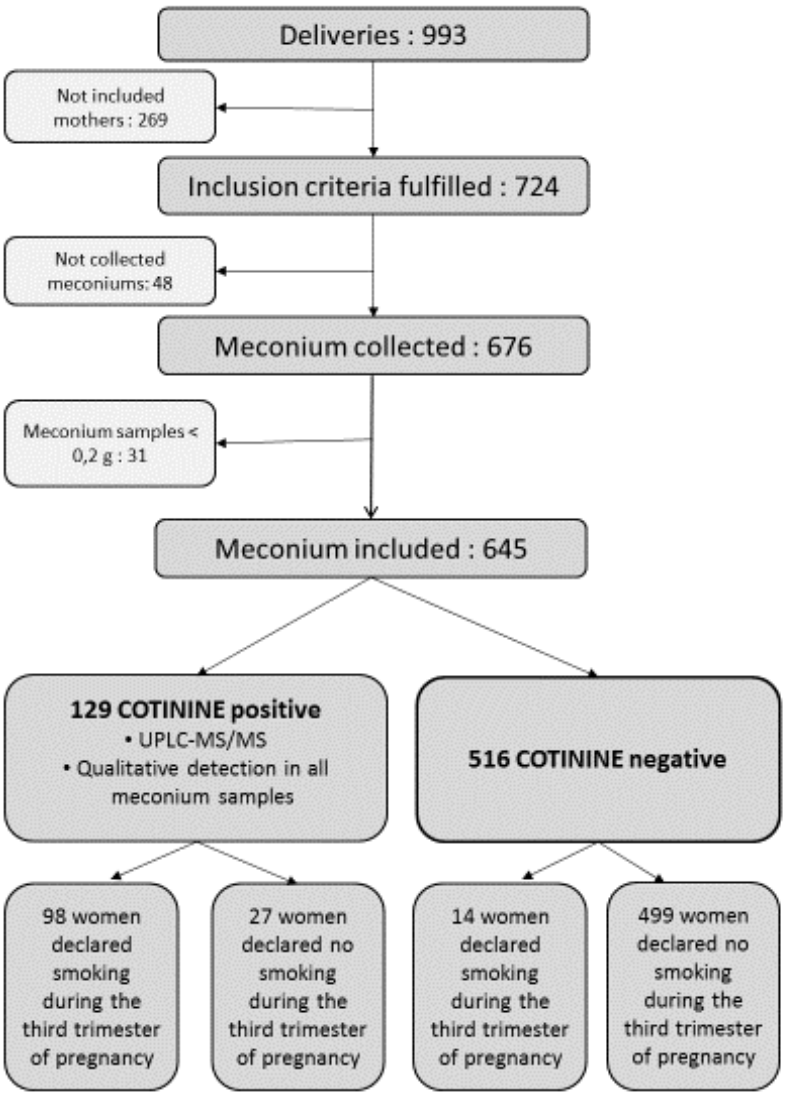


Figure 2 : Flow Chart 2

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of our population (using maternal self-reports and the ASI)

	n (%) **n=724**
Father Caucasian (yes)	602(83.2)
Mother Caucasian (yes)	626(86.5)
Marital Status	
Married	319(44.0)
Divorced, widowed	25(3.5)
Single	370(51.1)
Mother's Educational level (yes)	
Elementary school	161(22.3)
High School Graduation	167(23.1)
University	395(54.5)
Employed Mother before pregnancy (yes)	546(75.4)
Mother's socioeconomic status (yes)	
Skilled (manual and non manual), unskilled	448(61.9)
Managerial professional	194(16.1)
Father's Educational level (yes)	
Elementary school	227(31.3)
High School Graduation	164(22.7)
University	310(42.8)
Employed father during pregnancy (yes)	631(87.2)
Father's socioeconomic status (yes)	
Skilled (manual and non manual), unskilled	483(66.7)
Managerial, professional	208(28.7)
Mothers were dealing with family conflicts for a long period throughout lifetime (yes)	182(25)
Past history of sexual, physical or emotional abuse	63(8.7)
Mothers were hospitalized or received care by a psychiatrist for any psychiatric disorder (yes)	32(4.4)
Past history of Depressive disorders (yes)	105(14.5)
Past history of Anxiety disorders (yes)	138(19)
Past history of Suicidal ideation (yes)	40(5.5)
Past history of Suicide attempt (yes)	21(2.9)

Table 2: Clinical characteristics of pregnancies and neonates (using maternal self-reports and clinical charts)

	n(%) **(n=724)**
Women who had at least one previous abortion (yes)	54(7.5)
Women who had at least one previous miscarriage (yes)	107(14.8)
Regular monitoring of pregnancy (yes)	632(87.3)
Medical problems during pregnancy and childbirth (yes)	128(17.7)
Maternal breastfeeding (yes)	452(62.4)
Neonatal reanimation (yes)	31(4.3)
Withdrawal syndrome (yes)	3(0.4)
Congenital anomalies (yes)	23(3.2)
	Mean (S.D.)
Children characteristics at birth	
Gestational age (weeks)	39.4(1.7)
Weight (g)	3330(542)
Length (cm)	49.5(2.4)
Cranial perimeter (cm)	34.5(1.5)
Apgar score	
At one minute	8.6(1.5)
At five minutes	9.8(0.5)

Supplementary Table 1. Association between alcohol, cannabis or caffeine use and tobacco use during current pregnancy (using maternal self-reports)

	No Tobacco use during pregnancy (n=568)	**Tobacco use during pregnancy (n=153)**		
	n (%)	n (%)	p-value	OR (CI 95%)
Alcohol (any use) (yes)	86(15.2)	25(16.4)	0.80	1.0(0.7-1.7)
Cannabis (any use) (yes)	1(0.2)	6(4.0)	**<0.0001***	/
Cola (any use) (yes)	299(52.8)	98(64.1)	**0.013***	1.6(1.1-2.3)
Coffee (any use) (yes)	249(43.8)	91(59.5)	**0.0006***	1.9(1.3-2.7)
Tea (any use) (yes)	237(41.9)	47(30.7)	**0.012***	0.6(0.4-0.9)

*p<0.05, p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test
OR (CI95%): Odds ratio (Confidence Interval 95%)

Supplementary Table 2. Association between sociodemographic characteristics of our population and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports and the ASI, univariate analysis)

	No tobacco use (n=568)	**Tobacco smokers (n=153)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI 95%)**
Mother Caucasian (yes)	491(87.2)	132(88.6)	0.65	1.1(0.6-2.0)
Father Caucasian (yes)	473(84.3)	126(82.9)	0.67	0.9(0.6-1.5)
Maternal age ≤ 35 years	458(80.6)	125(81.7)	0.77	1
>35 years	110(19.4)	28(18.3)		0.9(0.6-1.5)
Paternal age (mean + S.D.)	32.6(5.6)	31.6(6.6)	**0.013***	/
Mother's Educational level				
Elementary school	96(16.9)	65(42.5)		1
High school graduation	128(22.6)	38(24.8)	**<0.0001***	0.4(0.3-0.7)
University	343(60.5)	50(32.7)		0.2(0.1-0.3)
Employed Mother during pregnancy (yes)	453(80.2)	106(70.2)	**0.0085***	0.6(0.4-0.9)
Mother's economic status	338(66.0)	108(85.0)		1
Manual or unskilled	174(34.0)	19(15.0)	**<0.0001***	0.3(0.2-0.6)
Managerial				
Father's Educational level				
Elementary school	147(26.6)	79(54.5)		1
High school graduation	132(23.9)	32(22.1)	**<0.0001***	0.4(0.3-0.7)
University	274(49.5)	34(23.4)		0.2(0.1-0.4)
Employed Father (yes)	511(91.1)	128(85.9)	0.061	0.6(0.3-1.0)
Father's economic status Manual	370(67.5)	111(79.3)	**0.0067***	1
or unskilled	178(32.5)	29(20.7)		0.5(0.3-0.8)
Managerial				
Marital Status				
Married	279(49.8)	39(25.8)		1
Divorced, widowed	16(2.9)	9(6.0)	**<0.0001***	4.0(1.7-9.7)
Single	265(47.3)	103(68.2)		2.8(1.8-4.2)
Happy with these conditions of life (yes)	525(92.9)	133(86.9)	**0.014***	0.3(0.2-0.7)
Lifestyle:				
With children and partner	532(93.8)	137(89.5)	0.069	1
No partner	35(6.2)	16(10.5)		1.8(1-3.3)
Happy with these conditions of life (yes)	540(95.7)	138(92.0)	**0.022***	0.3(0.1-0.7)
Pregnancy wanted (yes)	502(90.9)	115(79.3)	**<0.0001***	0.4(0.2-0.6)
Parity (newborn alive) 1	262(46.1)	66(43.2)		1
2	211(37.1)	45(29.4)		0.8(0.6-1.3)
3	69(12.2)	29(19.0)	**0.021***	1.7(1.0-2.8)
≥4	26(4.6)	13(12.4)		2.0(1.0-4.1)
Regular monitoring of pregnancy (yes)	507(90.2)	122(81.3)	**0.0026***	0.5(0.3-0.8)
Discovery of pregnancy	550(96.8)	143(94.1)	0.11	1
<3 months	18(3.2)	9(5.9)		1.9(0.8-4.4)
>6 months				

OR (CI 95%): Odds ratio (Confidence Interval 95%)

*p<0.05, p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test for all qualitative variables and p-value based on Mann Whitney's U-test for all quantitative variables

S.D.: Standard Deviation

Supplementary Table 2bis. Association between sociodemographic characteristics of our population and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports and the ASI, univariate analysis)

	No tobacco use (n=568)	**Tobacco smokers (n=153)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI 95%)**
The mother had been in conflict with her mother (yes)	46(8.2)	24(15.7)	**0.0055***	2.1(1.2-3.5)
The mother had been in conflict with her father (yes)	46(8.2)	22(14.5)	**0.018***	1.9(1.1-3.3)
The mother had been in conflict with her current partner (yes)	12(2.2)	8(5.3)	0.052	2.5(1-6.3)
The mother had been in conflict with any relative for a long time (yes)	15(2.7)	6(3.9)	0.42	1.5(0.6-3.9)
Sexual, physical or emotional abuse past history (yes)	43(7.7)	19(12.5)	0.061	1.7(1-3)
Past treatment for mental or emotional disorders **Zero** **Once** **≥2 times**	545(96.6) 15(2.7) 4(0.7)	138(90.8) 8(5.3) 6(3.9)	**0.0041***	1 2.1(0.9-5.1) 5.9(1.6-21.3)
Past history of Depressive disorders (yes)	70(12.4)	34(22.2)	**0.0022***	2.0(1.3-3.2)
Past history of Anxiety disorders (yes)	102(18.1)	36(23.5)	0.13	1.4(0.9-2.1)
Past history of Suicidal ideation (yes)	23(4.1)	16(10.5)	**0.0021***	2.7(1.4-5.3)
Past history of Suicide attempt (yes)	8(1.4)	13(8.5)	**<0.0001***	6.4(2.6-15.8)
Any psychotropic drug use (yes)	47(8.4)	21(13.7)	**0.045***	1.7(1.0-3.0)
Family history of Psychiatric disorders (yes)	59(10.5)	22(14.7)	0.15	1.5(0.9-2.5)
Spent free time: **With family** **With friends** **Alone**	460(82.9) 82(14.8) 13(2.3)	110(73.3) 36(24.0) 4(2.7)	**0.025***	1 1.8(1.2-2.9) 1.3(0.4-4.0)
Maternal Body Mass Index before pregnancy **≤18** **]18; 25]** **>25**	16(2.9) 383(68.6) 159(28.5)	8(5.3) 96(64.0) 46(30.7)	0.26	2.0(0.8-4.8) 1 1.1(0.8-1.7)
Number of previous hospitalizations for medical disorders (Mean (S.D.))	1.6(4.5)	2.1(3.6)	**0.019***	/

OR (CI 95%) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)
*p<0.05. p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test
S.D.: Standard Deviation

Supplementary Table 3. Association between partner's consumption (using maternal self-reports) and tobacco use during current pregnancy

	No tobacco use (n=568)	**Tobacco use (n=153)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI 95%)**
Partner tobacco use during current pregnancy	367(65.5)	35(23.5)		1
Never used	16(2.9)	3(2.0)	**<0.0001***	2(0.6-7.1)
3-5 times a month	15(2.7)	6(4.0)		4.2(1.5-11.5)
3-5 times a week	162(28.9)	105(70.5)		6.8(4.4-10.4)
Daily				
Lives with partner who uses alcohol (yes)	3(0.5)	5(3.3)	**0.013***	6.3(1.5-26.7)
Lives with partner who uses drugs (yes)	3(0.5)	3(2.0)	0.11	3.8(0.8-19.0)

OR (CI 95%) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)
*p<0.05, p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 4. Association between sociodemographic characteristics of our population and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports and the ASI, multivariate analysis based on logistic regression)

Target variable	Predictive variables	Odds ratio	CI 95%	p-value
Tobacco	**Mother's educational level**:			
	High school graduation vs. elementary school	0.5	0.3-0.9	<0.0001
	University entrance diploma vs. elementary school	0.3	0.2-0.5	
	Partner's tobacco use:			
	3-5 times a month vs. never	1.4	0.3-6.8	<0.0001
	3-5 times a week vs. never	4.0	1.3-12.3	
	Daily vs. never	6.4	4.0-10.1	
	Depressive disorders (yes/no)	2.0	1.2-3.5	0.0130
	Pregnancy wanted (yes/no)	0.5	0.3-1.0	0.0431

OR (CI 95%): Odds ratio (Confidence Interval 95%)
p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 5: Risk factors associated to tobacco maintenance during pregnancy (using maternal self-reports, the ASI and cotinine presence in meconium samples)

	No tobacco use (self-reports) + cotinine negative (meconium samples) (n=55)	**Tobacco use (self-reports) And/or cotinine positive (meconium samples) (n=155)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI 95%)**
Mother Caucasian (yes)	52(94.5)	135(89.4)	0.26	0.49 (0.14-1.74)
Maternal age				
<25	6(10.9)	34(21.9)		1
[25; 35]	38(69.1)	101(65.2)	0.13	0.5(0.2-1.2)
>35	11(20.0)	20(12.9)		0.3(0.1-1.0)
Mother's Educational level				
Elementary school	5(9.1)	67(43.2)		1
High school graduation	17(30.9)	38(24.5)	**<0.0001***	0.2(0.04-0.3)
University	33(60.0)	50(32.3)		0.1(0.04-0.3)
Mother's economic status				
Manual or unskilled	32(64.0)	108(84.4)	**0.0029***	1
Managerial	18(36.0)	20(15.6)		0.3(0.2-0.7)
Marital Status	16(30.2)	42(87.5)		1
Married	1(1.9)	8(5.2)	0.57	3.0(0.3-26.3)
Divorced, widowed	36(67.9)	103(67.3)		1.1(0.5-2.2)
Single				
Partner tobacco use (from mother's interview)	29(53.7)	37(24.5)		1
Never used	2(3.7)	3(2.0)	**<0.0001***	1.2(0.2-7.5)
3-5 times a month	1(1.9)	6(4.0)		4.7(0.5-41.3)
3-5 times a week	22(40.7)	105(38.5)		3.7(1.9-7.3)
Daily				
Partner alcohol use (from mother's interview)	3(5.6)	34(23.0)		1
Never use	37(68.5)	88(59.5)	**0.034***	0.2(0.1-0.7)
3-5 times a month	11(14.2)	21(14.2)		0.2(0.04-0.7)
3-5 times a week	3(5.6)	5(3.4)		0.1(0.02-0.9)
Daily				
Many times treated for mental or emotional disorders Zero	53(96.4)	141(91.6)		/
One time	2(3.6)	8(5.2)	0.51	
≥2 time	0(0.0)	5(3.2)		
Past history of Depressive disorders (yes)	7(12.7)	32(20.6)	0.19	1.8(0.7-4.3)
Past history of Anxiety disorders (yes)	9(16.4)	36(23.2)	0.29	1.5(0.7-3.5)
Past history of Suicide attempt (yes)	0(0.0)	12(7.7)	**0.039***	/
Past history of Suicidal ideation (yes)	2(3.6)	15(9.7)	0.25	2.8(0.6-12.8)
Past history of Sexual, physical or emotional abuse (yes)	3(5.7)	20(13.0)	0.14	2.5(0.7-8.7)
Any psychotropic drug use (yes)	4(7.3)	19(12.3)	0.31	1.8(0.6-5.5)

OR (CI 95%) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)

*p<0.05. p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 5bis: Risk factors and consequences on pregnancy and neonates associated to tobacco maintenance during pregnancy (using maternal self-reports, the ASI and cotinine presence in meconium samples)

	No tobacco use (self-reports) + cotinine negative (meconium samples) (n=55)	**Tobacco use (self-reports) And/or cotinine positive (meconium samples) (n=155)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI 95%)**
Tobacco use during previous pregnancy (yes)	6(27.3)	75(83.3)	**<0.0001***	13.3(4.5-39.6)
Age of onset of tobacco smoking (years) <16 [16;18[≥18	11(23.4) 19(40.4) 17(36.2)	62(44.9) 42(30.5) 34(24.6)	**0.032***	2.8(1.2-6.7) 1.1(0.5-2.4) 1
Number of tobacco use (number of cigarettes/day) before pregnancy <5 [5;10[[10;20] >20	20(36.4) 7(12.7) 28(50.9) 0(0.0)	21(13.5) 22(14.3) 100(64.5) 12(7.7)	**0.0009***	/
Use of alcohol during current pregnancy (yes)	13(23.6)	24(15.6)	0.18	0.6(0.3-1.3)
Use of cannabis during current pregnancy (yes)	0(0.0)	6(3.9)	0.34	/
Use of caffeine during current pregnancy (coffee or tea or cola) No Yes	11(20)) 44(80)	13(8.4) 142(91.6)	**0.02**	1 2.7(1.1-6.5)
Discovery of pregnancy <3 months >6 months	54(98.2) 1(1.8)	145(94.2) 9(5.8)	0.46	1 3.3(0.4-27.1)
Women who had at least one abortion (no)	49(89.1)	130(83.9)	0.89	/
Women who had at least one miscarriage (no)	50(90.9)	134(86.5)	0.82	/
Regular monitoring of pregnancy (yes)	50(90.9)	125(82.2)	0.13	0.5(0.2-1.3)
Pregnancy wanted (yes)	49(92.5)	116(79.5)	**0.03***	0.3(0.1-0.9)

OR (95%CI) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)
*p<0.05. p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary table 6: Risk factors associated to tobacco use maintenance during pregnancy (using maternal self-reports and the ASI) and cotinine presence in meconium samples and multivariate analyses)

Target variable	Predictive variables	Odds ratio	CI 95%	p-value
Tobacco use maintenance during pregnancy	**Mother's educational level:**			0.0007
	High school graduation vs. elementary school	0.1	0.04-0.3	
	University entrance diploma vs. elementary school	0.1	0.04-0.4	
	Partner's tobacco use:			
	3-5 times a month vs. never	5.1	0.5-49.2	
	3-5 times a week vs. never	2.8	1.3-5.7	0.03
	Daily vs. never	0.8	0.1-7.3	

OR (95%CI) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)
p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 7: Associations between sociodemographic and clinical characteristics (using the ASI and maternal self-reports) and cotinine presence in meconium samples

	Cotinine Negative (n=516) n(%)	Cotinine positive (n=129) n(%)	p-value	OR(CI 95%)
Mother Caucasian (yes)	446(87.1)	113(90.4)	0.31	1.3(0.7-2.7)
Maternal age ≤ 35 years	415(80.4)	107(82.9)	0.51	1
>35 years	101(19.6)	22(17.1)		0.8(0.5-1.4)
Mother's Educational level Elementary school	91(17.7)	56(43.4)		1
High school graduation	117(22.7)	34(26.4)	<0.0001*	0.5(0.3-0.8)
University	307(59.6)	39(30.2)		0.2(0.1-0.3)
Mother's economic status				
Manual or unskilled	312(67.1)	86(81.1)		1
Managerial	153(32.9)	20(18.4)	0.0045*	0.5(0.3-0.8)
Employed mother during pregnancy (yes)	413(80.7)	86(67.2)	0.0010*	0.5(0.3-0.7)
Father's Educational level Elementary school	140(27.9)	66(53.6)		1
High school graduation	121(24.2)	29(23.6)	<0.0001*	0.5(0.3-0.8)
University	240(47.9)	28(22.8)		0.2(0.1-0.4)
Father's economic status				
Manual or unskilled	338(68.6)	93(7.5)	0.055	1
Managerial	155(31.4)	27(22.5)		0.6(0.4-1.0)
Marital Status	249(48.9)	42(32.8)		1
Married	18(3.5)	5(3.9)	0.0044*	1.6(0.6-4.7)
Divorced, widowed	242(47.5)	81(63.3)		2.0(1.3-3.0)
Single	474(92.6)	115(89.1)	0.17	0.5(0.2-1.1)
Happy with these conditions of life (yes)				
Lifestyle:				
With children and partner	479(93.0)	117(90.7)	0.37	1
No partner	36(7.0)	12(9.3)		1.4(0.7-2.7)
Happy with these conditions of life (yes)	488(95.5)	118(92.9)	0.32	0.5(0.2-1.3)
Maternal Body Mass Index before pregnancy				
≤18	12(2.4)	9(7.1)		3.1(1.3-7.7)
]18; 25]	346(68.2)	83(65.9)	0.027*	1
>25	149(29.4)	34(27.0)		0.9(0.6-1.5)
Many times treated for mental or emotional disorders				
Zero	494(96.5)	115(89.8)		1
One time	14(2.7)	8(6.3)	0.0051*	2.5(1.0-6.0)
≥2 time	4(0.8)	5(3.9)		5.4(1.4-20.3)
Number of hospitalization for medical disorders (Mean (S.D.)	1.7(4.7)	2.0(3.8)	0.37	/
Past history of Depressive disorders (yes)	67(13.1)	24(18.8)	0.099	1.5(0.9-2.6)
Past history of Anxiety disorders (yes)	94(18.4)	27(21.1)	0.48	1.2(0.7-1.9)
Past history of Suicide ideation (yes)	23(4.5)	13(10.2)	0.013*	2.4(1.2-4.9)
Past history of Suicide attempt (yes)	8(1.6)	10(7.8)	<0.0001*	5.3(2.0-13.8)

OR (95%CI) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)

*p<0.05. p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 8: Associations between characteristics of pregnancies and neonates and cotinine presence in meconium samples

	Cotinine negative (n=516) n(%)	**Cotinine positive (n=129) n(%)**	**p-value**	**OR(CI 95%)**
Pregnancy wanted	456(91.0)	97(78.9)	**0.0001***	0.4(0.2-0.6)
Partner tobacco use (from mother's interview)				
Never used	321(63.4)	33(26.2)		1
3-5 times a month	15(3.0)	3(2.4)	**<0.0001***	1.9(0.5-7.1)
3-5 times a week	14(2.8)	4(3.2)		2.8(0.9-9.0)
Daily	156(30.8)	86(68.2)		5.4(3.4-8.4)
Lives with someone who uses alcohol (yes)	2(0.4)	4(3.1)	**0.016***	8.2(1.5-45.5)
Parity (newborn alive) 1	231(44.8)	55(42.5)		1
2	194(37.6)	38(29.5)		0.8(0.5-1.3)
3	64(12.4)	26(20.2)	0.055	1.7(1.0-2.9)
≥4	27(5.2)	10(7.8		1.6(0.7-3.4)
Delivery :				
Uncomplicated vaginal delivery	386(73.7)	96(75.0)		
Vaginal deliveries with instrumental assistance	58(11.0)	13(10.2)	0.27	/
Caesarean section	37(7.1)	3(2.3)		
Emergency caesarean	43(8.2)	16(12.5)		
Neonatal reanimation	19(3.7)	6(4.7)	0.61	1.3(0.5-3.3)
Congenital anomalies	17(3.4)	4(3.2)	1	0.9(0.3-2.8)
Regular monitoring pregnancy (yes)	458(89.6)	104(81.3)	**0.0092***	0.5(0.3-0.8)
Medical problems during pregnancy and childbirth (yes)	82(16.2)	25(20.0)	0.31	1.3(0.8-2.1)
Maternal breastfeeding (yes)	339(67.5)	63(50.4)	**0.0004***	0.5(0.3-0.7)
	Mean (SD)	**Mean (SD)**	**p-value**	/
Children characteristics at birth				
Gestational age (weeks)	39.5(1.4)	39.1(1.7)	0.066	
Weight at birth (g)	3386(504)	3186(527)	**<0.0001***	/
Length at birth (cm)	49.7(2.2)	49.1(2.3)	**0.0044***	
Cranial perimeter (cm)	34.6(1.4)	34.3(1.4)	**0.034***	
Apgar score				
At one minute	8.6(1.5)	8.9(1.0)	0.39	/
At five minutes	9.8(0.6)	9.8(0.4)	0.30	

OR (95%CI) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)
*p<0.05. p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test
S.D.: Standard Deviation

Supplementary Table 9. Risk factors for cotinine presence in meconium samples (using multivariate analysis)

Target variable	Predictive variables	Odds ratio	CI 95%	p-value
	Mother's Educational level:			
Tobacco Cotinine presence	High school graduation vs. elementary school	0.2	0.1-0.4	<0.001
	University entrance diploma vs. elementary school	0.5	0.3-0.8	
	Partner's tobacco use:			
	3-5 times a month vs. never	2.2	0.6-8.6	
	3-5 times a week vs. never	1.5	0.3-7	<0.001
	Daily vs. never	4.6	12.8-7.3	
	Pregnancy wanted (yes vs no)	0.5	0.3-0.9	0.029

OR (CI 95%): Odds ratio (Confidence Interval 95%)
p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test

Supplementary Table 10. Associations between the characteristics of pregnancies and neonates and tobacco use during pregnancy (using maternal self-reports or cotinine presence in meconium samples)

	No tobacco use (n=568)	**Tobacco smokers (n=153)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR (CI95%)**
Women who had at least one previous abortion (yes)	23(4.0)	19(12.4)	**<0.0001***	3.4(1.8-6.4)
Women who had at least one previous miscarriage (yes)	6(12.8)	6(27.3)	0.18	2.6(0.7-9.1)
Regular monitoring of pregnancy (yes)	507(90.2)	122(81.3)	**0.0033***	0.5(0.3-0.8)
Medical problems during pregnancy and childbirth (yes)	101(18.1)	27(18.2)	0.96	1(0.6-1.6)
Maternal breastfeeding (yes)	380(68.8)	70(47.3)	**<0.0001***	0.4(0.3-0.6)
Neonatal reanimation (yes)	24(4.2)	7(4.6)	0.84	1.1(0.5-2.6)
Withdrawal syndrome (yes)	0(0.0)	3(2.0)	**0.0093***	/
Congenital anomalies (yes)	18(3.3)	5(3.4)	1	1(0.4-2.8)
	Mean (S.D.)	**Mean (S.D.)**	**p-value**	**/**
Children characteristics at birth				
Gestational age (weeks)	39.4(1.7)	39.3(1.5)	0.076	
Weight (g)	3351(544)	3252(531)	**0.025***	
Length (cm)	49.5(2.2)	49.4(2.3)	0.21	/
Cranial perimeter (cm)	34.5(1.5	34.3(1.3)	0.25	
Apgar score				
At one minute	8.6(1.5)	8.7(1.3)	0.25	/
At five minutes	9.8(0.5)	9.8(0.5)	0.67	

OR (CI95%): Odds ratio (Confidence Interval 95%)

*p<0.05, p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test for all qualitative variables and p-value based on Mann Whitney 's U-test for all quantitative variables

1.4 Troisième article

Introduction : L'exposition prénatale à l'alcool est l'une des principales causes évitables de malformations congénitales et de troubles neurodéveloppementaux chez l'enfant en France comme dans le monde (Syndrome d'alcoolisme fœtal (SAF) et troubles causés par l'alcoolisation fœtale (TCAF)). Dans la littérature, on retrouve peu d'études ayant réalisé les inclusions dans l'ensemble des maternités d'un territoire donné, de façon exhaustive et simultanée sur une période donnée. Mieux connaitre le profil des femmes à risque de poursuivre la consommation d'alcool pendant la grossesse permet de mieux cibler les campagnes de prévention.

Objectifs: Les objectifs de notre étude sont les suivants: 1) Estimer la prévalence de la consommation d'alcool chez les femmes enceintes dans la ville de Rouen (France) pendant une période donnée, dans l'ensemble des maternités de Rouen et en utilisant de façon concomitante les questionnaires (dont l'ASI) et le dosage toxicologique de l'éthylglucuronide (EtG) dans les échantillons de méconium, (2) évaluer le coefficient de concordance entre les réponses au questionnaire de la mère sur sa consommation d'alcool pendant la grossesse et les résultats du dosage de l'EtG dans des échantillons de méconium et enfin (3) Identifier les facteurs de risque associés à la consommation d'alcool déclarée par la femme enceinte pendant la grossesse.

Matériels et méthode : Cette étude épidémiologique a été réalisée dans une population précédemment décrite dans Lamy et al., 2017. L'étude a été menée pendant 3 semaines consécutives en août 2010 et 2 en août 2011 dans les trois maternités de Rouen de manière simultanée. Un consentement écrit et éclairé a été obtenu auprès des mères. La conception de l'étude a été examinée par le comité d'éthique (EudraCT: 2010-A00035-34).

Dans les 5 jours suivant l'accouchement, des élèves sages-femmes ont interrogé les jeunes mères sur leurs consommations avant et pendant la grossesse. Les caractéristiques socio-démographiques ont été recueillies à l'aide d'un entretien semi-structuré réalisé avec la version française de la 5ème édition de l'Addiction Severity Index (ASI). Les données médicales ont été recueillis pour les nouveaux nés et en particulier la recherché d'un SAF a été réalisé par un néonatalogiste. Les échantillons de méconium ont été recueillis chez les nouveaux nés. Le dosage de l'EtG (métabolite de l'alcool) a été mesuré dans des échantillons de méconium selon une méthode décrite précédemment (Lamy et al., 2017). Le cut-off pour la détection de EtG était de 60 ng / g.

Les femmes ont été classées comme utilisatrices (au moins un verre standard d'alcool) ou non-utilisatrices : avant ou pendant la grossesse actuelle (1er, 2ème ou 3ème trimestre) sur la base du questionnaire de la mère.

Le coefficient de concordance entre les mesures de l'EtG et les réponses au questionnaire de la mère sur la consommation d'alcool a d'abord été réalisé à l'aide du test MacNemar puis avec le coefficient kappa.

Les associations de variables démographiques, obstétriques ou cliniques avec la consommation d'alcool ont été examinées à l'aide d'analyses univariées. Un test de Chi-carré de Pearson ou un test exact de Fisher a été utilisé pour les variables qualitatives et un test t de Student ou un test de Mann et Whitney a été utilisé pour des variables quantitatives. Les variables associées à la consommation d'alcool déclarée par la mère avec une valeur p inférieure à 0,20 et avec au plus 15% de données manquantes ont été retenues pour l'analyse multivariée. Une régression logistique a été réalisée. En plus des variables statistiquement significatives dans notre étude, d'autres variables, telles que l'âge maternel, l'origine ethnique de la mère, ont également été incluses dans le modèle comme variables d'ajustement.

La signification statistique a été définie avec p <0,05. Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Résultats : 993 accouchements ont eu lieu pendant la période d'inclusion, 724 dyades mère/enfant ont été incluses et 645 méconiums ont été recueillis. Le dosage d'EtG a pu être réalisé dans 642 méconiums, 19 furent positifs. En ce qui concerne les nouveaux nés, l'âge gestationnel moyen était de 39,4 semaines (S.D. = 1,7). Aucun FAS n'a été observé à la naissance. Parmi les 19 nouveaux nés pour lesquels les mesures de l'EtG étaient positives, 2 nouveaux nés présentaient des anomalies congénitales ostéoarticulaires, comparativement à 5 anomalies congénitales ostéoarticulaires chez 623 nouveaux nés chez lesquels l'EtG était négatif. La consommation d'alcool maternelle (toute utilisation) a été rapportée chez 15,4% [IC 95% : 12,8-18,1] pendant la grossesse et 3,7% [IC 95% : 2,3-5,0] au cours du troisième trimestre de grossesse, comparativement à 57,2% [IC95% : 53,7-61,0] avant la grossesse. La consommation excessive d'alcool (> 4 verres / occasion) a été rapportée chez 3,4% [IC 95% : 2,2-4,9] chez les mères avant la grossesse contre 0,4% [IC 95% : 0-0,9] pendant la grossesse. Nous avons constaté une faible concordance entre les déclarations de la mère concernant la consommation d'alcool pendant les 3 trimestres de grossesse (oui/non) et les mesures de l'EtG dans des échantillons de méconium (Kappa = 0,13 [IC95% : 0,04-0,22]); à noter que le coefficient Kappa est encore plus faible lorsqu'on regarde la consommation d'alcool déclarée par la mère pendant le dernier trimestre de la grossesse (Kappa = 0.025 [IC 95% : -0.08-0.13]).

On remarque que les niveaux quantitatifs les plus élevés d'EtG (3 cas > 28 500 ng / g) sont associés à une absence de déclaration de consommation d'alcool pendant la grossesse.

En utilisant les résultats du questionnaire : une association positive est observée entre la consommation d'alcool avant et pendant la grossesse (p <0, 0001). Une association positive a été trouvée entre la consommation d'alcool par le père et la consommation d'alcool maternelle pendant la grossesse (p <0,0001). Nous n'avons trouvé qu'une association positive entre la consommation d'alcool pendant la grossesse et la consommation de caféine (café, thé, cola) pendant la grossesse actuelle (p <0, 04).

Le risque de consommation d'alcool pendant la grossesse est augmenté si la mère: a été en conflit avec son partenaire actuel ou un parent au cours de sa vie; déclare avoir des antécédents d'abus sexuels, physiques ou émotionnels, de troubles psychiatriques familiaux, de soins psychiatriques personnels (troubles anxieux ou dépressifs, idées suicidaires ou tentatives de suicide) ou déclare l'utilisation de traitement psychotrope au cours de sa vie; et enfin, si son partenaire a un statut socioéconomique élevé. L'analyse multivariée montre que le risque que la femme consomme de l'alcool pendant la grossesse augmente si : la mère a été en conflit avec son partenaire ou un parent au cours de sa vie ou bien si elle a reçu un traitement au cours de sa vie pour un trouble mental ou émotionnel.

Conclusion : L'identification précoce des femmes à risque de consommer de l'alcool pendant la grossesse (en utilisant des outils de dépistage appropriés), une meilleure formation des soignants et l'utilisation systématique de biomarqueurs fiables de l'exposition du fœtus à l'alcool sont cruciales afin d'améliorer la prise en charge des enfants et de permettre une diminution des conséquences de la consommation d'alcool par la femme pendant la grossesse.

Prevalence and risk factors associated to alcohol use in a cohort of pregnant women

Prévalence et facteurs de risques associés à la consommation d'alcool par la femme enceinte

Article soumis à Drug and Alcohol Dependance et SWBP

Authors:

Sandrine Lamy[a], Estelle Houivet[b], Stéphane Marret[c], Benjamin Hennart[d], Heloise Delavenne[e], Jacques Benichou[b], Delphine Allorge[d,f], Florence Thibaut[g] for the Perinatal network of Upper-Normandy

[a] Department of Addictology, Ramsay- General de Santé, SSR Petit Colmoulins, Harfleur, France email: sandrine.lamy74@gmail.com

[b] Department of Biostatistics, University Hospital Rouen, and Centre d'Investigation Clinique et de Ressources Biologiques, and INSERM CIC-CRB 1404 - Rouen, France

email: Estelle.Houivet@chu-rouen.fr ; Jacques.Benichou@chu-rouen.fr

[c] Department of Neonatal Medicine-Neuropediatrics, Rouen University Hospital and Region-INSERM U1245, Team 4 Neovasc, Institute of Biomedical Research and Innovation, School of Medicine, Normandy university, Rouen, France

email: stephane.marret@chu-rouen.fr

[d] CHU Lille, Unité Fonctionnelle de Toxicologie, F-59000 Lille, France email benjamin.hennart@chru-lille.fr; delphine.allorge@chru-lille.fr

[e]Department of psychiatry, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais, Brazil

email: heloise.delavenne@gmail.com

[f] Univ.Lille, EA 4483-IMPECS- IMPact de l'Environnement Chimique sur la Santé humaine, F-59000 Lille, France

email: dallorge@univ-lille2.fr ;

[g] University Hospital Cochin (site Tarnier), University Sorbonne Paris-Cité (Faculty of Medicine Paris Descartes), INSERM U894, Centre Psychiatry and Neurosciences, Paris, France email: florence.thibaut@aphp.fr

Corresponding author:

Prof. Florence Thibaut Service de Psychiatrie-Addictologie Hôpital Tarnier 89 rue d'assas 75006 Paris France Email : florence.thibaut@aphp.fr Tel 33 1 58413301

Abstract

Background:

Few studies evaluating the patterns of maternal alcohol use during pregnancy have simultaneously included all pregnant women in a given area during a limited period.

Methods:

Our aims were: (1) to estimate the prevalence of alcohol use in pregnant women who gave birth in all maternity hospitals in Rouen (France) during consecutive weeks in 2010 and 2011 respectively (using maternal self-reports and Ethyl Glucuronide (EtG) measurements in meconium samples); (2) to evaluate the concordance rate between maternal self-reports of alcohol use and EtG measurements and, finally (3) to identify risk factors associated to maternal alcohol use during pregnancy. Within 72 hours after delivery, socio-demographic characteristics, alcohol and psychoactive substance use were assessed in mothers, using the French version of the 5th Edition of the Addiction Severity Index. The characteristics of pregnancy and neonates were recorded using clinical charts.

Results:

In total, 724 women were included and 642 meconium samples were analyzed. Alcohol use was reported in 15.4% of mothers during pregnancy vs. 57.2% before; 2.9% of meconium samples were EtG positive. A low concordance level (Kappa=0.025) was observed between EtG measurements and maternal self-reports of alcohol use. Using multivariate analyses, we found that previous depressive disorders or previous treatment for any mental or emotional disorders and family conflicts predict maternal alcohol use during pregnancy.

Conclusions:

Early identification of women at risk of alcohol use (using appropriate screening tools) in all pregnant women, better training of caregivers and systematic use of reliable biomarkers of fetal alcohol exposure are crucial.

Key words:

pregnancy, prevalence, alcohol, Ethyl Glucuronide, risk factors, Addiction Severity Index.

1. Introduction

Prenatal exposure to alcohol is one of the leading preventable causes of birth defects and neurodevelopmental disorders (Foetal Alcohol Syndrome (FAS) (American Academy of Pediatrics, 2000; Sundelin-Wahlsten et al., 2016). Few studies evaluating the patterns of maternal alcohol use during pregnancy have simultaneously included all pregnant women in a given area during a limited period.

The aims of our study were: (1) to estimate the prevalence of alcohol use in a population of pregnant women who gave birth in all maternity hospitals in Rouen (France) during consecutive weeks (using maternal self-reports and Ethyl Glucuronide (EtG) measurement in meconium samples), (2) to evaluate the concordance rate between maternal self-reports of alcohol use and EtG measurements in meconium samples and, finally (3) to identify risk factors associated to maternal alcohol use during pregnancy (based on maternal self-reports).

2. Material and Methods

2.1. This epidemiological study was conducted in a population previously described in Lamy et al., 2017. The study has been conducted during 3 consecutive weeks in August 2010, and 2 in August 2011 in the three maternities of Rouen. A written informed consent was obtained from the mothers. The study design was reviewed by the ethical committee (EudraCT: 2010-A00035-34).

Within 72 hours after delivery, alcohol and psychoactive substance use before current and during current pregnancy were reported. Socio-demographic characteristics were collected using a semi-structured interview conducted with the French version of the 5th Edition of the Addiction Severity Index (ASI) (Mc Lellan et al., 1992; Martin et al., 1996) providing an overview of lifetime problems. Each newborn was searched for FAS, based on specific dysmorphic facial features and growth retardation, at birth and, on day 3 before home discharge, by a trained neonatalogist.

2.2. Detection of EtG in meconium samples

Meconium samples were collected in neonates. EtG (alcohol metabolite) was measured, blindly to clinical evaluations, in meconium samples, according to a method previously described in Lamy et al. (2017). The cut-off for EtG detection was 60 ng/g.

2.3. Statistical analysis

Women were classified as users (at least one standard glass of alcohol or one cigarette) or non-users: before or during current pregnancy (1st, 2nd or 3rd trimester) based on maternal self-reports.

Concordance between EtG measures and maternal self-reports of alcohol use was first tested using the MacNemar test and secondarily the kappa coefficient.

The associations of demographic, obstetric or clinical variables with the alcohol use were examined using univariate analyses. A Pearson's Chi-square test or a Fisher exact test was used as appropriate for qualitative variables and a Student t-test or a Mann and Whitney test was used as appropriate for quantitative variables. Odds ratios and corresponding 95% CI were estimated using unconditional logistic regression.

Variables associated with maternal self-reports of alcohol use with p value less than 0.20 and with at most 15% missing data were retained for the multivariate analysis. A backward step by step unconditional logistic regression was then performed to identify factors independently associated with alcohol use during pregnancy. In addition to the variables that were statistically significant in our study, other variables, such as maternal age, ethnicity were also included into the model as adjustment variables.

Statistical significance was defined as $p < 0.05$. Analyses were performed using SAS 9.2 software (SAS Institute, Cary, NC, USA).

3. Results

3.1 Description of the population

Among 993 deliveries included, 724 fulfilled the inclusion criteria. In total, in 642 meconium samples, EtG levels were measured (Figure 1). In regard to sociodemographic and clinical characteristics of our population (data not shown): mothers had a mean age of 30.1 years (S.D.=5.0), 86.5% were of Caucasian origin. About half of parents had a high education level and a large majority was employed (> 75%); 26.5% of the mothers self-reported a past history of psychiatric disorder (depressive, anxiety disorders or suicidal ideations).

Concerning newborns, the mean gestational age was 39.4 weeks (S.D.=1.7). No FAS was observed at birth. Among 19 neonates in which EtG measurements were positive, 2 newborns showed osteoarticular congenital anomalies, as compared to 5 osteoarticular congenital anomalies in 623 neonates in whom EtG were negative.

3.2. Prevalence of maternal alcohol use during pregnancy (using maternal self-reports and EtG measurements in meconium samples)

Maternal alcohol use (any use) was reported in 15.4% [CI 95%: 12.8-18.1] during pregnancy and 3.7% [CI 95%: 2.3-5.0] during the 3rd trimester of pregnancy respectively, as compared to 57.2% [CI 95%: 53.7-61.0] before pregnancy. Binge drinking (>4 glasses/occasion) was reported in 3.4% [CI 95%: 2.2-4.9] of mothers before vs. 0.4% [CI 95%: 0-0.9] during pregnancy. In total, 2.9% [CI 95%: 1.6-4.3] of meconium samples were EtG positive. Interestingly, we found a low concordance between maternal self-reports of alcohol use throughout the 3 trimesters of pregnancy (yes/no) and EtG measurements in meconium samples (Kappa=0.13 [CI95%: 0.04-0.22]); the Kappa coefficient was even lower when only the 3rd trimester was considered (Kappa=0.025 [CI 95%: -0.08-0.13]).

Among 111 women who declared alcohol use during pregnancy (on average one glass per month (mini 1-maxi 4), regardless of the trimester of the pregnancy) as compared to 355 before (on average 6 glasses per month): 82 reported alcohol use during the 1st trimester, 32 during the 2nd trimester and only 26 during the 3rd one. Surprisingly, 17 women who reported alcohol use during pregnancy declared they no longer remember how much alcohol was used and, in 12 cases, women were using alcohol only after the 1st trimester. In the same way, among 3 women who reported binge drinking during pregnancy, two no longer remember how much. Interestingly, EtG was negative in these three cases.

Finally, of 19 EtG positive, only one women reported alcohol use during the 3rd trimester of pregnancy (vs. 10 who reported any alcohol use during the 1st trimester of pregnancy). Interestingly, the highest levels of EtG in meconium samples (3 cases > 28 500 ng/g) were associated to negative maternal self-reports.

3.3 Associations between tobacco, alcohol or cannabis use before or between father's alcohol consumption and maternal alcohol use during current pregnancy (using maternal self-reports)

A positive correlation was observed between alcohol use before and during pregnancy ($p<0.0001$; data not shown). A positive association was found between father's consumption of alcohol and maternal alcohol use during pregnancy ($p<0.0001$) (data not shown).

3.4 Associations between alcohol use and tobacco, cannabis or caffeine use during current pregnancy (using maternal self-reports and EtG measurements in meconium samples)

We only found a positive correlation between alcohol use and coffee, tea, cola use during current pregnancy ($p< 0.04$; data not shown). Among 19 EtG measurements in meconium samples, 7 were cotinine positive (maternal self-reports of tobacco use were negative in 1 case only) and 1 was THC-COOH and cotinine positive (maternal self-report positive).

3.5 Associations between sociodemographic and clinical characteristics of our population and alcohol use during current pregnancy (using maternal self-reports and the ASI; univariate analyses/multivariate analysis) (Table 1 and Supplementary Table 1)

The risk for alcohol use during pregnancy increased if the mother: had been in conflict with her current partner or a relative for a long time; had a past-history of sexual, physical or emotional abuse, family psychiatric disorders, personal psychiatric care (anxiety or depressive disorders, suicidal ideations or suicide attempts) or psychotropic treatment use; and finally, if her partner had a high socioeconomic status. No other associations were observed.

Using multivariate analysis, the risk increased: when the mother had been in conflict with her partner or any relative for a long time throughout her life; in case of previous treatment for any mental or emotional disorder; and when the mother reported previous depressive disorders.

3.6. No associations were observed between alcohol use during pregnancy (using maternal self-reports and EtG measurements in meconium samples) on the pregnancy itself and the neonates (data not shown).

4. Discussion

This study revealed that, despite years of prevention campaigns and regular monitoring of all pregnant women, alcohol use remains frequent during pregnancy. The prevalence observed in our population was slightly lower than the prevalence previously reported in France in 2008 (20% of 300 pregnant women) (Chassevent-Pajot et al., 2011), but similar to the prevalence reported in 2014 (Dumas et al., 2014). Internationally, it is estimated

that 15% of pregnant women use alcohol during pregnancy (Lamy et al., 2010). A multinational European study showed, on average, 15.8% of alcohol use during pregnancy (1 glass/month in 39% of cases) (Mårdby et al., 2017). In other studies, the rates varied considerably: in Copenhagen, 3% reported weekly alcohol consumption during early pregnancy (Iversen et al., 2015); in contrast, in the US in 2010, 11% of women reported alcohol use during pregnancy, which has remained almost unchanged over the last 15 years (Wendell, 2013) or only slightly decreased (8.7%) (Oh et al., 2014). Binge drinking during pregnancy was relatively infrequent in our population as compared to 4% in an US study (Wendell, 2013). In fact, making comparisons between studies conducted in different countries is difficult due to differences in drinking patterns and methodologies used (Lamy et al., 2010).

Interestingly, in our cohort, we observed that the concordance rate between EtG measurements and maternal self-report of alcohol use during pregnancy was very low and even lower during the 3rd trimester of pregnancy. These results showed that some mothers may have under-reported alcohol use, especially during the 3rd trimester of pregnancy and in those for whom EtG measurements in meconium samples were the highest. In fact, women are likely to report their alcohol consumption during pregnancy especially when they do not have a high consumption (Goecke et al., 2014) or when gestational alcohol use if not socially discouraged (Himes et al., 2015). The association between alcohol use and EtG levels is difficult to ascertain due to individual differences in both maternal and fetal metabolism of ethanol (Lamy et al., 2017). The same results were observed in other studies: Derauf et al.(2003) found Fatty Acid Ethyl Esters measurement were positive in the meconium of infants whose mothers denied alcohol intake, yet these biomarkers were not found in the meconium of infants whose mothers admitted drinking alcohol in the third trimester of pregnancy. Lange et al. (2014) reported, in a meta-analysis large variations across the studies in regard to the difference between estimates obtained from maternal self-reports and those obtained from meconium testing were observed. Goecke et al. (2014) shown that of the parameters analyzed from meconium (557), only EtG showed an association with alcohol history ($p < 0.01$). This association was inverse in cases with EtG value above 120 ng/g. These values indicate women with most severe alcohol consumption, who obviously denied having consumed alcohol during pregnancy. This remained true whatever biological marker was used in meconium samples (EtG or FAEE).

Surprisingly, binge drinking was reported in 3 cases during pregnancy without remembering when while Etg measurements were negative.

Interestingly, and despite the high prevalence of alcohol use during pregnancy, no FAS was observed at birth, even in the cases with the highest levels of EtG in meconium. Elliot et al. (2008) found that the median age of FAS diagnosis was 3.3 years (6.5% were diagnosed at birth and 63% by 5 years of age) which suggests that FAS may have been under diagnosed in our cohort. However, *in utero* exposure to alcohol without FAS may also be associated to later cognitive and behavioral disabilities. Yet, an early diagnosis of neurologic/behavioral disabilities is crucial at a step of brain development where plasticity remains maximal, in order to improve the prognosis and decrease future learning disabilities (Burd et al., 2016). A positive meconium test could be interesting to identify the most at-risk group of neonates for further development of FAS.

In our population, using the ASI, maternal self-reports and multivariate analyses, we have found no sociodemographic or clinical characteristics (including parental socioeconomic or education levels) associated to a reduced risk of alcohol use during pregnancy, which means that alcohol use should be systematically assessed in all pregnant women. The risk of alcohol use was increased in women with previous depressive disorders or treatment for any mental or emotional disorders, suggesting that screening for and care of mental disorders (especially depressive disorders) should be systematic during pregnancy. In addition, alcohol use during pregnancy was associated to alcohol use before pregnancy and to fathers' alcohol use. Fathers should also be involved in prevention campaigns and all childbearing women should be advised to quit alcohol before becoming pregnant.

Prevention campaigns need to continue even in family with high educational level or socioeconomic status. In the literature, additional risk factors associated with alcohol consumption during pregnancy include: young age, unwanted pregnancies, living alone, low socioeconomic status, past history of sexual, physical or emotional abuse, women's self-esteem, tobacco use, prenatal care, partner violence, urban living, and having a male partner who uses alcohol, tobacco or illicit drugs (Caetano et al., 2006; Chudley et al., 2007; Ethen et al., 2009)

5. Limitations of this study

We have used maternal self-reports of alcohol use before and during current pregnancy, which are a source of uncertainty. Indeed, the responses may have been influenced by social desirability (Bearer et al., 2003; Joya et al.; 2012, Zelner et al., 2012), a bias that tends to be important, especially when alcohol use is considered. To decrease the risk of social desirability bias, anonymity of participants was ensured and, mostly, EtG measurements were conducted in meconium samples. Another limitation was the use of a retrospective questionnaire answered after delivery; women often did not precisely remember the amounts of alcohol used during each trimester of pregnancy.

Conclusion

Early identification of women at risk of alcohol use (using appropriate screening tools) in all pregnant women, better training of caregivers and systematic use of reliable biomarkers of fetal alcohol exposure are crucial.

Acknowledgments:

Mothers and children who participated in the study; the Perinatal network of Upper-Normandy coordinated by C. Levèque, L. Marpeau (M.D., Ph.D. , Professor, Head of Department of Gynaecology-Obstetrics, Rouen University Hospital); P. Fournet (M.D . , Department of Gynaecology-Obstetrics, Belvédère Hospital) ; M. Durand-Réville (M.D., Department of Gynaecology-Obstetrics, Mathilde Hospital) ; Association of Midwives of Upper-Normandie, INSERM CIC-CRB 1404 (A. Cailleux and J. Weber); FEDER (Fonds Européens pour le Développement Régional de Haute-Normandie) ; Fédération rouennaise d'addictologie coordinated by F. Thibaut.

This study was supported by: PHRC inter-régional 2008, MILDT-INSERM-INcA 2008, IREB 2009 et 2011 and FEDER (European Regional Development Fund of Upper-Normandie). This study was promoted by Rouen University Hospital.

Potential conflicts of interest: F Thibaut is Editor-in-Chief of Dialogues in Clinical Neurosciences (the journal receives a grant from Servier).

References

American Academy of Pediatrics., 2000. Committee on Substance Abuse and Committee on Children With Disabilities. Fetal alcohol syndrome and alcohol-related neurodevelopmental disorders. Pediatrics. 106, 358-61.

Bearer CF, Jacobson JL, Jacobson SW, Barr D, Croxford J, Molteno CD, Viljoen DL, Marais AS, Chiodo LM, Cwik AS., 2003. Validation of a new biomarker of fetal exposure to alcohol. J Pediatr. 143(4), 463-9.

Burd L., 2016. Fetal Alcohol spectrum disorder: complexity from comorbidity. Lancet. 387(10022), 926-7.

Caetano R, Ramisetty-Mikler S, Floyd LR, McGrath C., 2006. The epidemiology of drinking among women of child-bearing age. Alcohol Clin Exp Res. 30, 1023-30.

Chassevent-Pajot A, Guilou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Wainstein L, Philippe HJ, Lombrail P, Vénisse JL., 2011. Epidemiological study on addictive behaviours during pregnancy in a universitary department. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 40(3), 237-45.

Chudley AE, Kilgour AR, Cranston M, Edwards M., 2007. Challenges of diagnosis in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorder in the adult. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 145, 261-72.

Derauf C, Katz AR, Easa D., 2003. Agreement between maternal selfreported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. Am J Epidemiol. 158, 705–709.

Dumas A, Lejeune C, Simmat-Durand L.,2014. Tobacco, alcohol, marijuana and pregnancy: which women are at risk? Santé Publique. 26(5), 603-12.

Elliott EJ, Payne J, Morris A, Haan E, Bower C., 2008. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. Arch Dis Child. 93, 732–737.

Ethen MK, Ramadhani TA, Scheuerle AE et al.,2009. Alcohol consumption by women before and during pregnancy. Matern Child Heal J. 13,274-85.

Goecke TW, Burger P, Fasching PA, Bakdash A, Engel A, Haberle L, Voigt F, Faschingbauer F, Raabe E, Maass N, Rothe M, Beckmann MW, Pragst F, Kornhuber J.,2014. Meconium indicators of maternal alcohol abuse during pregnancy and association with patient characteristics. Biomed Res. 702848.

Himes SK, Dukes KA, Tripp T, Petersen JM, Raffo C, Burd L, Odendaal H, Elliott AJ, Hereld D, Signore C, Willinger M, Huestis MA., 2015. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. Clin Chem. 61,523–532.

Iversen ML, Sørensen NO, Broberg L, Damm, Hedegaard M, Tabor A, Hegaard HK., 2015. Alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy. A cross-sectional study with data from the Copenhagen Pregnancy Cohort. BMC Pregnancy Childbirth. 8 (15), 327.

Joya X, Friguls B, Ortigosa S, Papaseit E, Martínez SE, Manich A, Garcia-Algar O, Pacifici R, Vall O, Pichini S., 2012. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. J Pharm Biomed Anal. 69, 209-22.

Lamy S, Hennart B, Houivet E, Dulaurent S, Delavenne H, Benichou J, Allorge D, Marret S, Thibaut F; Perinatal network of Upper-Normandy., 2017. Assessment of tobacco, alcohol and cannabinoid metabolites in 645 meconium samples of newborns compared to maternal self-reports. J Psychiatr Res. 13, 86-93.

Lamy S, Thibaut F., 2010. Psychoactive substance use during pregnancy: a review. Encephale. 36(1), 33-8.

Lange S, Shield K, Koren G, Rehm J, Popova S., 2014. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 14,127.

Mårdby AC, Lupattelli A, Hensing G, Nordeng H., 2017. Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study. Women Birth. Jan 19. pii: S1871-5192(17)30005-7. doi: 10.1016/j.wombi.2017.01.003. [Epub ahead of print]

Martin C, Grabot D, Auriacombe M, Brisseau S, Daulouède JP, Tignol J., 1996. Descriptive studies of the use of the Addiction Severity Index. Encephale. 22(5), 359-63.

McLellan AT, Kushner H, Metzger D, Peters R, Smith I, Grissom G, Pettinati H, Argeriou M., 1992. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. J Subst Abuse Treat. 9(3),199-213.

Oh S, Reingle Gonzalez JM, Salas-Wright CP, Vaughn MG, DiNitto D., 2017. Prevalence and correlates of alcohol and tobacco use among pregnant women in the United States: Evidence from the NSDUH 2005-2014. Prev Med. 97, 93-99.

Wendell AD., 2013. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 56(1), 91-6.

Zelner I, Shor S, Lynn H, Roukema H, Lum L, Eisinga K, Koren G., 2012. Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program. Alcohol. 46(3), 269-76.

Figure 1: Flow Chart

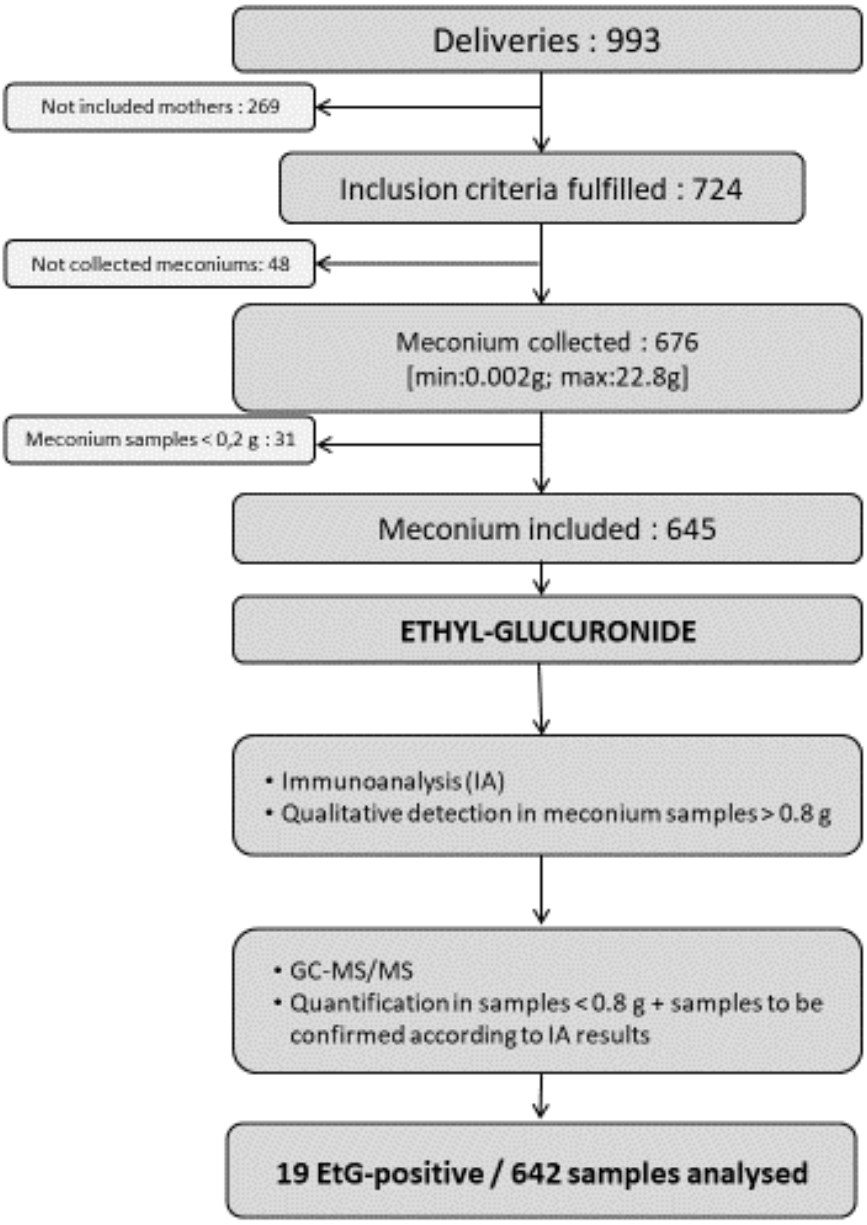


Table 1. Association between the socio-demographic characteristics of our population and alcohol use during current pregnancy

	No alcohol use (n=608)	**Alcohol users (n=111)**		
	n(%)	**n(%)**	**p-value**	**OR(95%CI)**
Father's economic status				
Manual or unskilled	413(71.7)	67(62.0)	**0.044***	1
Managerial	163(28.3)	41(38.0)		1.5(1.0-2.4)
Marital Status				
Married	276(46.2)	40(36.7)		1
Divorced, widowed	21(3.5)	4(3.7)	0.18	1.3(0.4-4.0)
Single	301(50.3)	65(59.6)		1.5(1-2.3)
The mother had been in conflict with her current partner lifetime (yes)	13(2.2)	7(6.4)	**0.025***	3.0(1.2-7.9)
The mother had been in conflict with any relative for a long time (yes)	12(2.0)	9(8.1)	**0.0023***	4.3(1.8-10.5)
Sexual, physical or emotional abuse past history (yes)	44(7.3)	17(15.5)	**0.0053***	2.3(1.3-4.2)
Past treatment for mental or emotional disorders				
Zero	581(96.5)	98(91.0)		1
Once	14(2.3)	9(8.2)	**0.0036***	3.8(1.6-9.0)
≥2 times	7(1.2)	3(2.7)		2.5(0.6-10)
Depressive disorders lifetime yes)	76(12.6)	27(24.3)	**0.0012***	2.2(1.4-3.7)
Anxiety disorders lifetime (yes)	106(17.6)	31(28.2)	**0.0099***	1.8(1.1-2.9)
Suicidal ideation lifetime (yes)	24(4.0)	15(13.6)	**<0.0001***	3.8(1.9-7.5)
Suicide attempt lifetime (yes)	12(2.0)	9(8.2)	**0.0022***	4.4(1.8-10.6)
Any psychotropic drug use lifetime (yes)	46(7.7)	21(19.1)	**0.0002***	2.8(1.6-5)
Family history of Psychiatric disorders (yes)	59(9.9)	21(18.9)	**0.0058***	2.1(1.2-3.7)

OR (CI 95%) : Odds ratio (Confidence Interval 95%)

*p<0.05, p-value based on Pearson Chi-square test or Fisher's exact test for all qualitative variables and p-value based on Mann Whitney's U-test for all quantitative variables

Supplementary Table 1. Multivariate analysis based on logistic regression

Target variable	Predictive variables	Odds ratio	CI 95%	p-value
Alcohol	The mother had been in conflict with her current partner (yes/ no)	3.1	1.1-8.7	0.0315
	The mother had been in conflict with any relative for a long time (yes vs no)	3.6	1.3-9.8	0.0113
	Past treatment for mental or emotional disorders:			
	once vs. none	4.2	1.5-11.9	0.0204
	≥ 2times vs. none	1.4	0.3-7.1	
	Depressive disorders	1.9	1.1-3.4	0.0315

1.5 Description de la population des femmes qui consomment du cannabis

En ce qui concerne le cannabis, notre population manque de puissance pour en faire un article mais nous avons voulu faire un résumé ici des résultats obtenus. La consommation pendant la grossesse est déclarée par 7 femmes (1,0%) versus 21/719(2,9%) avant la grossesse. Nous avons analysé de façon plus précise la consommation moyenne de cannabis : les femmes ont déclaré une consommation moyenne de 2,3 joints/j avant la grossesse (min : 1 et max 15/j) contre une moyenne de 0,7 joint/j pendant le premier trimestre, 1,1 joints/j pendant le second trimestre et 0,7 joint/j pendant le troisième trimestre avec un minimum de 0 et un maximum entre 1,8/j pour le 1er et 3ème trimestre et 3/j pour le second trimestre. A noter que 6 des 21 femmes qui déclarent avoir consommé avant la grossesse déclarent poursuivre pendant la grossesse. 85% environ des femmes qui déclarent poursuivre la consommation ont découvert leur grossesse avant 3 mois. 1 seule des 7 femmes qui déclarent fumer du cannabis pendant la grossesse ne déclare pas de consommation de tabac de façon concomitante.

Nous avons, de manière descriptive, étudié la population des femmes déclarant consommer du cannabis avant et pendant la grossesse. Nous avons remarqué que la consommation de cannabis hors grossesse et pendant la grossesse semble être associée à la consommation de cannabis par le conjoint. La totalité des femmes qui déclarent une consommation de cannabis hors grossesse ou pendant la grossesse ont moins de 35 ans, pour 6 des 7 femmes qui déclarent consommer du cannabis pendant la grossesse, il s'agit de leur premier enfant. La moyenne d'âge du père est plus basse chez les femmes qui disent consommer du cannabis pendant la grossesse (25,8 ans) par rapport à celles qui rapportent ne pas consommer (32,4 ans). Etonnement, dans notre population de femmes déclarant consommer du cannabis pendant la grossesse, nous retrouvons que 57,1% des pères ne sont pas caucasiens contre 15,6% dans la population des mères disant ne pas consommer. 6/7 femmes qui déclarent consommer du cannabis sont d'origine caucasienne. Le nombre d'années d'études est à peu près similaire chez les femmes qui déclarent consommer du cannabis pendant la grossesse (moyenne de 12,3 ans) par rapport à celles qui déclarent ne pas en consommer (moyenne de 13,4 ans (données non montrées)). Toutes les femmes qui déclarent consommer du cannabis pendant la grossesse ont répondu, lorsqu'elles travaillent, avoir un emploi en tant qu'ouvrière ou employée. Ceci est également vrai pour les pères, nous n'avons pas retrouvé dans notre population de femmes déclarant une consommation de cannabis pendant la grossesse de conjoints avec un travail en tant que cadre ou profession intermédiaire. 23,8% des femmes qui rapportent une consommation de cannabis hors grossesse disent avoir été abusées par le passé au niveau émotionnel, physique ou sexuel contre 8,3% pour les femmes qui déclarent ne pas consommer de

cannabis. Pendant la grossesse, on retrouve que 57,1% des femmes qui déclarent consommer du cannabis disent avoir été abusées par le passé contre 8,2% des femmes qui rapportent ne pas consommer de cannabis pendant la grossesse. 42,9% des femmes qui consomment du cannabis pendant la grossesse déclarent avoir eu par le passé un syndrome dépressif contre 14,2% pour les femmes qui disent ne pas consommer et, de la même façon, 28,6% des femmes qui consomment disent avoir eu au cours de la vie un trouble anxieux contre 19,3% des femmes qui rapportent ne pas consommer de cannabis pendant la grossesse. Il ne semble notamment pas y avoir de différence entre les femmes qui rapportent consommer du cannabis pendant la grossesse versus celles qui déclarent ne pas consommer pour les variables suivantes : le fait que la grossesse soit désirée ou non et le fait que la mère travaille ou non pendant la grossesse.

La moyenne de l'âge gestationnel est semblable pour les femmes consommant du cannabis versus celles qui déclarent ne pas consommer (40,1 et 39.4 respectivement). Le poids de naissance est plus faible pour les nouveaux nés dont la mère déclare une consommation de cannabis pendant la grossesse (moyenne de 3170g versus 3331g), tout comme la taille (moyenne de 47,7cm versus 49,6cm respectivement). Ces données sont à prendre avec précaution car une seule des femmes qui déclaraient consommer du cannabis disait dans le même temps ne pas consommer de tabac et les conséquences chez l'enfant pourraient très bien être également dues à la consommation de tabac. On retrouve que les femmes consommant du cannabis pendant la grossesse ont moins de suivi régulier pendant la grossesse que les femmes qui disent ne pas consommer (57,1% versus 88,6%).

Au total : notre étude ne permet pas de conclure sur le profil des femmes qui consomment du cannabis pendant la grossesse et sur les conséquences chez l'enfant ou sur la grossesse elle-même (manque de puissance). Il semblerait néanmoins que les femmes qui consomment soient plus jeunes, que ce soit leur premier enfant, que leur conjoint consomme également et qu'elles aient un passé avec un trouble anxieux, dépressif ou un abus d'ordre sexuel. Il ne ressort pas de notre étude de différence culturelles entre les femmes qui consomment du cannabis pendant la grossesse et celle qui déclarent ne pas en consommer. Des études supplémentaires sont à envisager.

Description de la population des femmes qui consomment du cannabis pendant la grossesse

	Pas de consommation de cannabis (n=712)	**Consommation de cannabis (n=7)**
	n(%)	**n (%)**
Mère caucasienne (oui)	615(87,5)	6(85,7)
Père caucasien (oui)	594(84,4)	3(42,9)
Niveau éducatif de la mère		
Niveau collège	160(22,5)	1(14,3)
Niveau lycée	162(22,8)	4(57,1)
Niveau université	389(54,7)	2(28,6)
Mère travaille pendant la grossesse (oui)	553(78,2)	5(71,4)
Niveau social de la mère		
Manuel ou sans emploi	439(69,5)	6(100)
Profession intermédiaire ou cadre	193(30,5)	0(0,0)
Niveau éducatif du père		
Niveau collège	224(32,5)	2(28,6)
Niveau lycée	161(23,4)	3(42,8)
Niveau université	304(44,1)	2(28,6)
Père a un travail pendant la grossesse (oui)	631(90,0)	6(85,7)
Niveau social du père		
Manuel ou sans emploi	474(69,7)	6(100)
Profession intermédiaire ou cadre	206(30,3)	0(0.0)
Statut marital de la mère		
Mariée	317(45,2)	0(0,0)
Divorcée ou veuve	24(3,4)	1(14,3)
Célibataire	361(51,4)	6(85,7)
Grossesse désirée (oui)	609(88,5)	6(85,7)
Parité (nouveau-né vivant) 1	322(45,2)	6(85,7)
2	255(35,8)	0(0,0)
3	96(13,5)	1(14,3)
≥4	39(5,5)	0(0,0)
Découverte de la grossesse		
< 3 mois	685(96,3)	6(85,7)
> 6 mois	26(3,7)	1(14,3)
Age maternel au moment de la grossesse		
≤ 35 ans	574(80,6)	7(100)
> 35 ans	138(19,4)	0(0,0)
Age du père (moyenne (D.S.))	32,4(5,8)	25,8(3,8)
Suivi régulier pendant la grossesse (oui)	623(88,6)	4(57,1)
Consommation de cannabis par le partenaire (d'après la déclaration de la mère)		
Jamais	639(92,2)	2(28,6)
3-5 fois par mois	42(6,1)	0(0,0)
3-5 fois par semaine	7(1,0)	1(14,3)
Tous les jours	5(0,7)	4(57,1)
Suivi gynécologique régulier (oui)	623(88,6)	4(57,1)
Eu au cours de la vie un épisode de dépression (oui)	101(14,2)	3(42,9)
Souffert d'un état de de tension ou d'anxiété au cours de la vie (oui)	136(19,3)	2(28,6)
Abus émotionnel, physique ou sexuel par le passé (oui)	58(8,2)	4(57,1)
	Moyenne (D.S.)	**Moyenne (D.S.)**
Age gestationnel	39,4(1,7)	40,1(1,8)
Poids à la naissance (en gramme)	3331(542)	3170(635)
Taille à la naissance (en centimètre)	49,6(2,3)	47,7(3,2)
Périmètre crânien à la naissance (en centimètre)	34,5(1,5)	34,1(1,8)

Quatrième partie : Discussion

Jusqu'à présent, les études menées sur de grandes cohortes de femmes enceintes et l'étude de la concordance entre les déclarations des mères sur leurs consommations d'alcool, de tabac ou de cannabis et les dosages toxicologiques sont rares.

- **Discussion sur les données de la prévalence de la consommation de tabac chez la femme enceinte:**

Nous rappelons que cette étude, menée en 2010 et 2011, a révélé que, en utilisant les questionnaires chez la mère, la prévalence du tabagisme pendant la grossesse était élevée dans notre population : 21,2% des femmes ont déclaré avoir consommé du tabac pendant la grossesse et 17,2% au cours du dernier trimestre. Plus important encore, seulement 26% des femmes qui ont déclaré fumer avant la grossesse ont cessé de fumer au moment de la découverte de la grossesse et plus de la moitié ont déclaré continuer de fumer pendant le 3ème trimestre de la grossesse. Lorsqu'on tient compte de la consommation déclarée par la mère, dans notre étude, nous retrouvons les mêmes chiffres pour le tabac que l'étude de Baromètre Santé 2010. La prévalence observée dans notre population était légèrement inférieure à la prévalence déclarée dans une population française de 300 femmes enceintes en 2008 (Chassevent-Payot et al., 2011) (22%), mais semblable à celle de Dumas et al. en 2014 (Dumas et al., 2014). À l'échelle internationale, on estime que 20 à 30% des femmes enceintes utilisent du tabac pendant la grossesse (Lamy et Thibaut, 2010). Au niveau international, les chiffres de la déclaration de consommation de tabac pendant la grossesse par les femmes varient énormément d'un pays à l'autre étant par exemple de 5,3% en Islande (Oskarsdottir et al., 2017), 14,9% aux USA (Oh et al., 2017), 9,9% en Nouvelle-Zélande (Humphrey et al. 2016), ou encore 33% en Espagne (Sanvisens et al., 2016). En 2010-2011, les prévalences de consommation de tabac pendant la grossesse étaient respectivement de 12% en Colombie-Britannique, 24% en Écosse, 17% en Angleterre12, 13% en Suède, 15-16,4% aux États-Unis (Wendell et al., 2013) et 23% en Canada (http //: www.phac-aspc-gc.ca/rhs-ssg/pdf/survey-eng.pdf). On remarque donc que les études qui incluent des femmes en grand nombre et de manière exhaustive pendant une période limitée sont rares. La prévalence dans notre étude déclarée par la mère de la consommation de tabac pendant la grossesse (toute utilisation) était de 21,1% comparativement à 20% en utilisant le dosage de cotinine dans le méconium (cut-off à 10 ng/g). La prévalence du tabagisme passif (en utilisant la déclaration de la mère) était de 15,0%, dont 9,3% des femmes présentant une exposition à la fois passive et active au tabac (déclaratif), mais le lien entre tabagisme passif et dosages toxicologiques de métabolite du tabac dans le méconium n'est pas forcément simple à mettre en évidence (Gray et al., 2010). Nous avons retrouvé une bonne corrélation entre la déclaration de la consommation de tabac pendant le troisième trimestre de la grossesse par

la mère et la présence de cotinine dans des échantillons de méconium (kappa 0,79). Himes et al. (2013) et Sanvisens et al. (2016) ont trouvé également une bonne corrélation (0,79) entre la présence de cotinine dans le méconium (cut-off de 1 ng/g) et les auto-questionnaires chez la mère. Selon Gray et al. (2010), les détections immunologiques sous-estimeraient la prévalence de l'exposition prénatale au tabac. En effet, nous retrouvons qu'une faible consommation de tabac au cours du troisième trimestre n'a pas été détectée dans le méconium dans notre étude, comme l'ont déjà rapporté Himes et al. (2013). De la même manière, Braun et al. (2010) (337 cas) ont rapporté que la présence de cotinine dans le méconium était faiblement corrélée avec une faible consommation de cigarettes par jour pendant le troisième trimestre.

Dans la littérature, on observe que l'exposition fœtale au tabac est fortement associée à la naissance prématurée, à l'hématome rétro-placentaire, au faible poids à la naissance et aux anomalies congénitales notamment (Plotka et al., 2014, Lanari et al., 2015 ; Ion et al., 2015 ; Alverson et al., 2011). Comme dit précédemment, nous avons retrouvé dans notre étude une association entre certains paramètres chez le nouveau-né (poids, taille, périmètre crânien) et la présence de cotinine dans le méconium alors que nous n'avons retrouvé une association que pour le poids si l'on considère la déclaration de la mère au troisième trimestre. Ainsi, il semblerait que la cotinine soit un bon marqueur de l'exposition fœtale au tabac. La détection de la cotinine dans le méconium est probablement une méthode plus précise d'évaluation des conséquences de l'exposition prénatale au tabac chez les nouveaux nés par rapport aux questionnaires, par contre les dosages quantitatifs de la cotinine n'ajoutent pas plus d'informations que les dosages qualitatifs: une diminution du poids, du périmètre crânien et de l'âge gestationnel ont été observés en association avec des méconium positifs à la cotinine mais sans corrélation avec les concentrations de cotinine dans différentes études (Gray et al., 2010) (87 femmes); Himes et al. 2013, 119 femmes ; Tsinisizelli et al., 2015 (45 nouveaux nés)). Il semble donc que d'autres facteurs que la seule dose de nicotine puissent être impliqués malgré la récente étude de Berlin et al. (2017) qui indique le contraire (cette étude est décrite dans le chapitre 1.2.2). Par ailleurs, nous avons observé que dans deux paires de jumeaux, les résultats qualitatifs du dosage de cotinine dans le méconium divergeaient, ce qui indique que le métabolisme maternel et fœtal entrent en ligne de compte. Malheureusement, nous n'avons pas eu de mesures quantitatives de la cotinine pour ces jumeaux pour confirmer cette hypothèse. Par ailleurs, dans une des paires de jumeaux, un était une fille et l'autre un garçon, ce qui laisse à présumer que le sexe entre aussi en ligne de compte dans la métabolisation de la substance et donc potentiellement sur les conséquences chez l'enfant (des études sur les jumeaux auraient donc un intérêt majeur).

- **Discussion sur les données de la prévalence de la consommation d'alcool chez la femme enceinte:**

La déclaration de la mère est la méthode la plus utilisée pour évaluer l'exposition prénatale à l'alcool, au tabac ou au cannabis (Falcon et al., 2010). Pourtant, les professionnels de la santé devraient davantage se méfier de la sous-déclaration de la femme enceinte lorsque des auto-questionnaires sont utilisés seuls (Himes et al., 2015). Ainsi, en ce qui concerne la consommation d'alcool, notre étude montre une prévalence déclarée bien moindre que les réponses données par les femmes lors de l'enquête Baromètre Santé 2010 qui a révélé que la consommation d'alcool pendant la grossesse est avant tout une consommation occasionnelle : 32 % disent avoir conservé une telle pratique contre 80 % des femmes du même âge qui ne sont pas enceintes. A noter que seulement 3 % des femmes interrogées déclarent avoir eu lors de leur grossesse une consommation d'alcool quotidienne (Baromètre Santé). Chassevent-Payot et al. (2011) montrent dans leur étude que 63% des femmes déclarent consommer de l'alcool en début de grossesse contre encore 20% au troisième trimestre. Enfin, la méta-analyse rétrospective de Dumas et al. (2014) montrent que, selon les études réalisées en France, la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse variait de 12 à 63% et que la prévalence de l'alcoolisation excessive variait de 1 à 7%. Au niveau international, comme pour le tabac, les données diffèrent énormément d'un pays à l'autre, ainsi on retrouve que 3,5 à 54% des femmes déclarent consommer de l'alcool pendant la grossesse dans les pays Européens (Goecke et al., 2014) et entre quelques pourcents et 50% selon le moment de la grossesse au niveau international (Colvin et al., 2007, Kristjanson et al., 2007, Alvik et al., 2006, Aros et al., 2006). En regardant les prévalences de consommation à partir non plus de la déclaration par la mère mais à partir des dosages chez les nouveaux nés, nous observons des différences sauf pour le tabac. Dans notre étude, nous avons retrouvé une prévalence de 15,4% de consommation d'alcool pendant la grossesse lorsque nous avons interrogé les femmes juste après l'accouchement (tout type d'utilisation d'alcool à tout moment de la grossesse) comparativement à 13,2% de méconium positifs à l'EtG en utilisant une immunoanalyse qualitative (3,6% étaient positifs, 9,5% étaient au seuil) et une prévalence de 2,9% lorsque des mesures quantitatives de l'EtG ont été effectuées (cut-off: 40 ng/g). En fait, il n'y avait pratiquement aucune corrélation entre les déclarations des mères sur leur consommation d'alcool au cours du 3ème trimestre de la grossesse et l'EtG (présence ou absence). Lange et al. (2014) ont mené une revue de la littérature sur toutes les études ayant évalué la prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse obtenue par questionnaires chez la mère et dosages toxicologiques dans le méconium. Les données étaient disponibles dans 6 pays (Canada, Allemagne, Italie, Espagne, Uruguay et États-Unis) utilisant des esters éthyliques d'acides gras (FAEEs). En prenant en considération les auto-questionnaires réalisés chez la mère, la prévalence de la consommation d'alcool variait entre 0% en Espagne (Manich et al., 2012) et 37% en Uruguay (Hutson et al., 2010) (prévalence groupée : 4,5% [IC à 95% 0.1-15.1]). En comparaison, sur la base des dosages dans le méconium, la prévalence des métabolites de l'éthanol variait entre 2,5% au Canada (Gareri et al., 2008) et 16,2% (Manich et al., 2012) et était de 45% en Espagne (Garcia-Algar et al., 2008) (prévalence groupée :

18,9% [IC 95% : 8,4-33,9]). Ils ont conclu que la prévalence de l'exposition prénatale était 4,26 fois plus élevée en utilisant les dosages toxicologiques dans le méconium, par rapport aux auto-questionnaires réalisés chez la mère. En utilisant l'EtG, Sanvisens et al. (2016) ont trouvé une prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse de 4,2% en utilisant des dosages dans le méconium et de 6% en utilisant des auto-questionnaires maternels (48 échantillons de méconium). De la même manière, Himes et al. (2015) ont signalé une valeur kappa modérée de 0,57 entre les niveaux de EtG (> 30 ng/g) et l'auto-questionnaire chez la mère.

Comme nous l'avons observé dans notre étude, Pichini et al. (2012) (607 échantillons de méconium), ont retrouvé une prévalence plus élevée de la consommation d'alcool pendant la grossesse en utilisant les questionnaires chez la mère (29%) que celle obtenue avec les dosages toxicologiques dans le méconium (7,9%) ; Cependant, leur cut-off était de 444 ng/g, par rapport à 40 ng/g dans notre étude. Il est intéressant de noter que, dans notre cohorte, nous avons observé que le coefficient de concordance entre les dosages quantitatifs d'EtG et les déclarations de la mère sur sa consommation d'alcool pendant la grossesse était très faibles lorsqu'on prenait comme variable « grossesse entière » (coefficient de concordance=0.1) et même encore plus faible si on prend la variable « au cours du troisième trimestre de la grossesse » (coefficient de concordance=0.02). Ces résultats nous indiquent que certaines mères sous déclarent leur consommation d'alcool, en particulier au cours du troisième trimestre de la grossesse. On retrouve également une sous déclaration très importante pour les femmes qui ont des taux importants d'EtG dans le méconium. Les mêmes résultats ont été observés dans d'autres études : Derauf et al. (2003) ont constaté que les esters éthyliques d'acides gras (FAEEs) étaient positifs dans le méconium des nourrissons dont les mères avaient nié la consommation d'alcool, mais ces biomarqueurs n'ont pas été trouvés dans le méconium des nourrissons dont les mères ont admis boire de l''alcool au troisième trimestre de la grossesse. Lange et al. (2014) ont rapporté, dans une méta-analyse, de grandes variations dans les études évaluant les concordances entre questionnaires chez la mère et dosages toxicologiques dans le méconium. Goecke et al. (2014) a montré que parmi les dosages toxicologiques réalisés dans le méconium (557), seul l'EtG a montré une association avec la déclaration de la consommation d'alcool pendant la grossesse ($p < 0,01$). A noter que l'association était inversée lorsque l'EtG avait une valeur supérieure à 120 ng/g. Ces résultats indiquent que les femmes ayant une consommation d'alcool plus importante sont celles qui sous déclarent le plus. Cela est resté vrai quel que soit le marqueur biologique utilisé dans les échantillons de méconium (EtG ou FAEEs).

Étonnamment, dans notre population, la consommation excessive d'alcool (consommation >4 verres au cours de la même occasion) a été signalée dans 3 cas pendant la grossesse alors que l'EtG a été retrouvé négatif dans le méconium. Fait intéressant, et en dépit de la forte prévalence de la consommation d'alcool pendant la grossesse, aucun FAS n'a été observé à la naissance, même dans les cas où le taux de EtG était le plus élevé dans le méconium. Elliot et al. (2008) ont indiqué que l'âge médian du diagnostic du SAF était de 3,3 ans (6,5% seraient diagnostiqués à la naissance et 63% à l'âge de 5 ans), ce qui suggère que le SAF pourrait encore être diagnostiqué. Pourtant, nous savons aujourd'hui qu'un diagnostic précoce des handicaps

neurologiques/comportementaux est essentiel précocement (le cerveau est encore à un stade de développement où la plasticité est maximale) afin d'améliorer le pronostic et de diminuer les futurs troubles d'apprentissage (Burd et al., 2016). Un dosage toxicologique positif dans le méconium pourrait être intéressant pour identifier le groupe le plus à risque de nouveaux nés de développer ultérieurement un SAF. Notre étude a montré qu'il y avait beaucoup de résultats « faux négatifs » présumés utilisant l'EtG comme biomarqueur de l'exposition à l'éthanol. En revanche, dans les échantillons de méconium positifs à l'EtG, il y a eu une importante sous-déclaration de la mère de la consommation d'alcool au cours du troisième trimestre par rapport aux taux d'EtG dans le méconium. Ainsi, un dosage de méconium positif indique probablement une consommation continue pendant la grossesse et il pourrait être intéressant de l'utiliser de façon systématique afin d'identifier les nouveaux nés les plus à risque de développer un syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF). Pourtant, même dans les cas avec les plus hauts niveaux d'EtG dans le méconium, aucun SAF n'a été observé à la naissance, mais cela ne signifie pas que ces enfants ne développeront pas ultérieurement des troubles neurocomportementaux.

En fait, nous supposons comme Goecke et al.(2014) que les femmes sont plus à même de signaler leur consommation d'alcool pendant la grossesse lorsqu'elles n'ont pas une consommation élevée (Goecke et al., 2014). En outre, l'association entre la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse et les niveaux d'EtG dans le méconium est difficile à déterminer en raison des probables différences de métabolisme chez la mère et chez le fœtus. En effet, dans notre étude, nous avons observé de grandes discordances pour le dosage quantitatif de l'EtG dans une paire de jumeaux. Le fait que parmi cette paire de jumeaux l'un est de sexe masculin et l'autre de sexe féminin complique l'interprétation de cette discordance dans laquelle le sexe a pu jouer un rôle également. Enfin, malheureusement notre échantillon de nouveaux nés positifs à l'EtG dans le méconium était trop faible pour effectuer des analyses statistiques (manque de puissance).

- **Discussion sur les données de la prévalence de la consommation de cannabis chez la femme enceinte :**

En ce qui concerne la prévalence de cannabis, nous retrouvons dans notre étude à peu près les mêmes chiffres que les précédentes études menées en France : l'étude Baromètre santé 2010 conclut que la consommation déclarée de cannabis concerne 3 % des femmes enceintes (au cours des douze derniers mois) contre 8 % des femmes n'étant pas enceintes (INPES). Dumas et al. (2014) retrouvent que 1 à 3% des femmes enceintes déclarent consommer du cannabis. Dans notre étude, la consommation déclarée de cannabis pendant la grossesse est moitié moindre qu'avant la grossesse. Au Brésil, une grande étude toxicologique sur les cheveux des mères a été réalisée et a montré que 4% d'entre-elles étaient positives au cannabis (Mitsuhiro et al., 2007). Roca Comas et al. (2017) ont réalisé une étude en Espagne : 721 échantillons d'urine ont été

recueillis chez les femmes en fin de grossesse : 5,4% étaient positifs à une substance illicite (la grande majorité étaient positifs au cannabis). Gray et al. (2010) (86 cas) et Garcia-Serra et al. (2012) ont observé un nombre plus élevé de déclarations de consommation de cannabis pendant la grossesse que de dosages toxicologiques positifs dans le méconium. En outre, nous avons également observé, comme pour le tabac et l'alcool, que le dosage quantitatif de THC-COOH variait considérablement dans une de nos paires de jumeaux avec une quantité deux fois moindre pour la fille que pour le garçon, ce qui nous indique encore une fois que non seulement le métabolisme fœtal mais aussi l'effet du sexe jouerait un rôle considérable. Des études de populations de jumeaux seraient extrêmement intéressantes. Dans le cas du cannabis, aucune analyse statistique n'a pu été effectuée sur les caractéristiques des nouveaux nés en raison de la faible taille de notre échantillon (7/616 échantillons de méconium positifs) ; pourtant, au niveau de l'analyse descriptive, la taille et le poids de la naissance semblaient plus faibles dans les cas où le méconium était positif aux métabolites cannabinoïdes.

A noter qu'il est très difficile de déterminer les conséquences de la consommation de cannabis chez le nouveau-né (taille, poids, périmètre crânien et âge gestationnel notamment) car il est très fréquent que les conséquences soient mêlées avec celles du tabac puisque les mères consomment généralement les deux substances (Gray et al., 2010). Dans notre étude, tous les nouveaux nés exposés au cannabis avaient également été exposés au tabac.

Nous avons très peu de données dans la littérature française en ce qui concerne la consommation des autres substances illicites chez les femmes enceintes, on estime en France la prévalence de la consommation d'héroïne à 0,2%, d'opiacés à 0,1% (et entre 500 et 2500 grossesses menées sous traitement de substitution en France chaque année) et de cocaïne entre 0,5 à 3%, 5% environ des femmes enceintes seraient polytoxicomanes (Lamy et al. PSN et Encéphale). A noter que dans notre étude, 2 femmes simplement ont déclaré consommer de l'héroïne avant la grossesse et l'une d'entre elle déclare un traitement de substitution et de l'héroïne pendant la grossesse (l'enfant a d'ailleurs fait un syndrome de sevrage à la naissance) et aucune de la cocaïne.

Il serait intéressant de faire une étude à plus grande échelle et avec des dosages biologiques afin de pouvoir déterminer la prévalence de la consommation de ces substances pendant la grossesse. Au niveau international, la consommation des substances illicites (cocaïne, héroïne…) pendant la grossesse est encore une fois variable d'un pays à l'autre (1,6% aux USA (Putnam-Hornstein et al., 2016) alors qu'en Espagne, Joya et al. (2016) ont trouvé chez 28,1% des femmes incluses un des métabolites de la cocaïne positif dans le méconium du nouveau-né). Pour la caféine, on estime que la consommation pendant la grossesse est au moins de 55% (47% de café, 40% de thé) (Lamy et al., 2014), nous retrouvons sensiblement ces chiffres dans notre étude. La consommation de cola, dans notre population est plus importante que pour le thé ou le café. A noter que le type de produit utilisé varie en fonction des pays. Ainsi, on retrouve au Japon une consommation de

thé Japonais ou Chinois pour 73,5% des femmes enceintes, de café pour 14,3%, de thé noir pour 6,6% d'entre elle et de sodas (dont cola et boissons énergétiques) seulement pour 3,5% d'entre elles (Okubo et al., 2015). Au niveau international, on retrouve que 81,2% des femmes enceintes déclarent consommer de la caféine au Danemark (thé et/ou café) (Hinkle et al., 2015), 97% aux USA (Chen et al., 2014), 98% en Norvège (Sengpiel et al., 2013) et 95,3% durant la première moitié de la grossesse en Espagne (Del Castillo et al., 2015).

Enfin, la polyconsommation par la femme enceinte de substances psychoactives n'a pas été fréquemment observée en regardant les résultats des dosages toxicologiques. Dans la littérature internationale, plusieurs études ont dosé un ou plusieurs toxiques chez la femme enceinte (Misuhiro et al., 2007 ; Roca Comas et al., 2017) (voir chapitre 1.1.2.3) mais ces études n'étaient pas exhaustives sur une ville et pendant une période donnée : Mitsuhiro et al. (2007) ont estimé la prévalence de la consommation de cannabis et de cocaïne durant le dernier trimestre de la grossesse à São Paulo, en dosant ces toxiques dans les cheveux de 1000 femmes qui ont accouché dans une grande maternité. Ils ont trouvé que 6% des femmes consommaient l'un ou l'autre de ces toxiques : 4% du cannabis, 1.7% de la cocaïne et 0.3% les deux. Roca Comas et al. (2017) ont réalisé une étude en Espagne sur 862 femmes en fin de grossesse et 721 échantillons d'urine ont été recueillis : 5.4% étaient positifs à une substance illicite (la grande majorité des échantillons étaient positifs au cannabis). Parmi les cas d'exposition simultanée au tabac et à l'alcool, les caractéristiques moyennes de l'enfant à la naissance n'étaient pas significativement différentes des nouveaux nés ayant des résultats négatifs dans le méconium.

- **Discussion sur le profil des femmes qui consomment du tabac pendant la grossesse :**

En ce qui concerne le profil de la population des femmes qui fument : dans notre population, en utilisant l'ASI, les questionnaires maternels et les analyses multivariées, nous avons constaté que le fait d'avoir un haut niveau d'éducation, ainsi qu'une grossesse désirée, réduit le risque de consommation de tabac pendant la grossesse, ce qui suggère que le moment de la grossesse est une bonne opportunité pour proposer à la femme d'arrêter de fumer dans la mesure où la plupart des femmes ayant des grossesses désirées peuvent avoir une motivation plus élevée. En revanche, le risque que la femme consomme du tabac pendant la grossesse augmente lorsque le partenaire consomme du tabac, ce qui signifie que l'accompagnement médical pour l'arrêt du tabac doit être proposé aux deux parents. Ce risque est également augmenté lorsque les femmes ont signalé des troubles dépressifs antérieurs au cours de leur vie, suggérant que le dépistage et le traitement des troubles mentaux (en particulier les troubles dépressifs) devraient être systématiques pendant la grossesse.

Les mêmes analyses statistiques ont été menées en utilisant la cotinine dans le méconium (présence/absence) et les résultats sont assez similaires, sauf pour les antécédents de troubles dépressifs qui n'étaient pas significatifs, ce qui indique que le dosage de la cotinine ne parait pas apporter une plus-value par

rapport aux questionnaires en ce qui concerne l'étude du profil des femmes consommant du tabac pendant la grossesse. Ce résultat pourrait être à nuancer car cela pourrait être lié à la taille de l'échantillon qui est plus faible avec le groupe cotinine positive (manque de puissance). Dans les études de la littérature, on retrouve habituellement que les variables suivantes sont des facteurs de risque de consommation de tabac pendant la grossesse : âge (jeune), origine ethnique (afro-américain versus caucasien), statut socioéconomique faible, le fait de vivre seule, antécédents familiaux de troubles psychiatriques, manque de soutien social, troubles psychiatriques associés, consommation d'alcool ou de drogues illicites pendant la grossesse, absence de suivi médical régulier pendant la grossesse, antécédents de difficultés avec la justice (Oh et al., 2017 ; Wakschlag et al., 2002 ; Huizink et al., 2009 ; Cui et al., 2014). Dans notre étude, en utilisant les réponses aux questionnaires, nous avons trouvé des associations positives entre la consommation de caféine (café, thé ou cola) ou de cannabis et le tabagisme pendant la grossesse actuelle, mais aucune association n'a été observée avec la consommation d'alcool. Il est probable que la consommation d'alcool ait été sous déclarée et que c'est donc pour cette raison que nous ne retrouvons pas d'association.

Dans notre population, en ce qui concerne la poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse : les trois quarts des femmes n'ont pas arrêté leur consommation de tabac pendant la grossesse ; dans 4 cas, elles ont même augmenté leur consommation. Le nombre moyen de consommation de cigarettes par jour dans notre population fumeuse pendant la grossesse n'a été diminué que de moitié par rapport à avant la grossesse et n'a plus changé de manière significative au second puis au troisième trimestre. Dans une étude multinationale, anonyme, utilisant des questionnaires sur internet (évaluant 8344 femmes enceintes dans 15 pays européens inclus entre octobre 2011 et février 2012), 35,3% ont déclaré avoir fumé avant la grossesse et 26,2% ont maintenu leur consommation de tabac pendant la grossesse, 11,4% déclarent avoir consommé plus de 10 cigarettes par jour (Smedberg et al., 2014). En revanche, Smedberg et al. (2014) et Miyazaki et al.(2015) ont rapporté qu'environ un tiers à la moitié des femmes qui se déclaraient fumeuses avant la grossesse ont cessé de fumer pendant la grossesse. Pourtant, de nombreuses études montrent que stopper le tabac à tout moment de la grossesse est bénéfique pour le fœtus. Dans notre étude, nous avons constaté que le fait d'avoir un niveau d'éducation plus élevé réduisait le risque de poursuite de la consommation de tabac pendant la grossesse. Le risque de poursuite de la consommation de tabac était également augmenté lorsque le partenaire était un fumeur actuel (en utilisant la déclaration de la mère). Étonnamment, l'IMC n'était pas associé à la poursuite ou non de la consommation de tabac pendant la grossesse, ce qui signifierait que le risque de prise de poids ne serait pas associé à la décision de stopper ou de poursuivre la consommation de tabac au cours de la grossesse. Contrairement à la littérature actuelle sur ce sujet (Karkova et al., 2016 ; Chertok et al., 2017 ; Miguez et al., 2017), dans notre population, les facteurs psychiatriques n'étaient pas associés à la poursuite du tabagisme, à l'exception des antécédents de tentative de suicide. Cela pourrait être lié à la taille de notre échantillon de femmes ayant des antécédents de troubles psychiatriques et au manque d'évaluation structurée de l'anxiété et des troubles dépressifs.

- **Discussion sur le profil des femmes qui consomment de l'alcool pendant la grossesse**

Comme nous l'avons fait pour le tabac, nous avons analysé un peu plus dans le détail les consommations d'alcool par les femmes enceintes en utilisant le déclaratif. Nous avons également regardé le profil des femmes déclarant consommer de l'alcool pendant la grossesse et les facteurs de risque. Malheureusement, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse statistique sur le groupe des femmes avec un dosage d'EtG positif au vu du manque de puissance. Dans notre population, en utilisant l'ASI, les déclarations de la mère et les analyses multivariées, nous n'avons trouvé aucune caractéristique sociodémographique ou clinique associée à une réduction des risques de consommation d'alcool pendant la grossesse, ce qui signifie que la consommation d'alcool devrait être systématiquement évaluée chez toutes les femmes enceintes. En revanche, dans les analyses univariés, on retrouve une association de la consommation d'alcool pendant la grossesse chez les femmes ayant souffert de troubles dépressifs au cours de leur vie ou qui ont bénéficié d'un traitement pour tout trouble mental ou émotionnel, suggérant que le dépistage et le traitement des troubles mentaux (en particulier les troubles dépressifs) devraient être systématique pendant la grossesse. En outre, la consommation d'alcool pendant la grossesse était associée à la consommation d'alcool avant la grossesse et à la consommation d'alcool chez les pères. Les pères devraient donc également être impliqués dans des campagnes de prévention et toutes les femmes désirant une grossesse devraient être accompagnées afin de les aider à stopper leur consommation d'alcool avant un projet de grossesse, ceci d'autant que l'immense majorité des cas pour lesquels l'EtG était positif dans le méconium étaient des grossesses désirées. Les campagnes de prévention doivent se poursuivre même dans les familles ayant un haut niveau d'études ou un statut socioéconomique élevé. Dans la littérature, les facteurs de risque habituellement associés à la consommation d'alcool pendant la grossesse comprennent: l'âge (jeune), les grossesses non désirées, le fait de vivre seule, le faible niveau socioéconomique, les antécédents de violence sexuelles, une faible estime de soi, le tabagisme, un suivi médical régulier, la violence conjugale, la vie urbaine et un partenaire masculin qui consomme de l'alcool, du tabac ou des drogues illicites (Caetano et al., 2006; Chudley et al., 2007; Ethen et al., 2009)

En ce qui concerne le cannabis, notre population est trop petite pour parvenir à des conclusions. Cependant, nous pouvons néanmoins l'étudier de façon purement descriptive.

Le cannabis est de loin la substance illicite la plus consommée en France, comme dans le monde. Nos résultats, en dépit du fait que notre population soit très petite, rejoignent en partie les conclusions des études internationales. Vaughn et al. (1993) ont observé que les femmes consommant une substance psychoactive ont un moins bon suivi obstétrical aux Etats Unis, ce que nous retrouvons également. Dans cette étude laquelle

(Vaughn et al., 1993), les femmes consommatrices avaient plus fréquemment été abusées sexuellement dans l'enfance et vivaient dans un milieu familial dans lequel régnait la violence, ce que nous retrouvons également. Les comorbidités psychiatriques étaient fréquentes (36,4%) telles que les pathologies dépressives et, le plus souvent, des troubles de la personnalité, tout comme dans notre étude. Fergusson et al. (2002) ont établi une liste de facteurs de risque qui, lorsqu'ils sont présents, doivent faire penser à une possible consommation de cannabis : jeune âge, primiparité, haut niveau d'éducation, consommation tabagique, consommation régulière d'alcool, consommation régulière de thé et/ou de café, utilisation de drogues illicites, poids maternel plus faible avant la grossesse. Selon Fried et al. (1996), les femmes qui consomment du cannabis régulièrement pendant leur grossesse semblent appartenir à une classe socioéconomique plus défavorisée, sont moins instruites et fument davantage de tabac que les autres femmes, nous ne retrouvons pas de façon claire ce résultat puisque la majorité des femmes dans notre étude a un travail et la moyenne d'année d'études est similaire aux non consommatrices, ce qui montre que les campagnes de prévention et d'information doivent être réalisées dans toutes les populations. Il parait donc important que la femme ait un suivi psychologique pendant la grossesse et les soignants doivent être particulièrement vigilants lorsque la femme a des antécédents de troubles psychologiques ou psychiatriques. A noter que le fait que la grossesse soit ou non désirée ne parait pas modifier le comportement de la mère vis à vis de la consommation de cannabis pendant la grossesse. Lorsque le problème de la consommation est abordé avec la mère, il semble également opportun de proposer au père d'être présent.

Dans notre étude, nous avons remarqué que le poids et la taille du nouveau-né sont plus bas chez les enfants ayant été exposé au cannabis mais il est très difficile de conclure à la responsabilité du cannabis car la quasi majorité des mères ont également consommé du tabac pendant la grossesse. D'autres études sont à réaliser sur des populations plus importantes de femmes consommatrices de cannabis.

- **Limites de cette étude**

Cette étude présente certaines limites qui doivent être prises en considération lors de l'interprétation des résultats.

Nous avons utilisé des questionnaires déclaratifs (dont l'ASI) pour la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis ainsi que les autres variables, source d'incertitude. En effet, les réponses ont peut-être été influencées par le biais de désirabilité sociale (Bearer et al., 2003; Joya et al., 2012, Zelner et al., 2012), un biais qui tend à être important, surtout lorsque l'on considère la consommation d'alcool. En effet, les réponses peuvent avoir été influencées par l'opportunité sociale, un parti pris qui tend à être important lorsque les questions traitent de comportements socialement souhaitables (ou indésirables). Pour diminuer le risque de biais de désirabilité sociale, l'anonymat des participants a été assuré.

Enfin, la taille de notre échantillon est trop faible pour réaliser des analyses uni- et multivariés en tenant compte des méconium positifs à l'EtG ou au THC-COOH.

Cinquième partie : Conclusion

La consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse est un problème de santé public majeur. En effet, les conséquences de l'exposition à ces substances sur la grossesse, l'accouchement et le développement de l'enfant à court et long terme peuvent être extrêmement graves.

Comme en témoignent les résultats de notre étude, les chiffres de prévalence de consommation demeurent élevés chez les femmes enceintes.

Le tabac est moins associé à la stigmatisation sociale comparativement à l'alcool ou au cannabis. La déclaration de la mère est généralement plus fiable (le coefficient de concordance avec la présence de cotinine dans le méconium est élevé). Par contre, les femmes sont peu conscientes des risques pour le fœtus.

En revanche, les femmes enceintes connaissent les effets néfastes de l'exposition du fœtus à l'alcool et ne révèlent la consommation d'alcool pendant la grossesse que lorsqu'elle est en quantité modérée ou faible (nous avons retrouvé une très faible concordance entre ce qui est déclaré par la mère et le dosage toxicologique dans le méconium). En outre, elles pourraient avoir peur des conséquences juridiques ou sociales, en particulier concernant leur enfant, même si, en France, contrairement à d'autres pays, les médecins n'ont aucun devoir de déclarer les consommations d'alcool ou de cannabis par les femmes enceintes. En ce qui concerne le cannabis il n'y avait pratiquement pas de concordance entre les déclarations des mères de l'utilisation du cannabis au cours de la grossesse et les mesures quantitatives du THC-COOH dans le méconium.

Lorsque des analyses multivariées sont utilisées, ce qui est assez peu fréquent dans la littérature internationale, peu de facteurs de risque consistants sont retrouvés en association avec les consommations de SPA, en dehors des troubles psychologiques et psychiatriques préexistants et de la consommation de SPA par le conjoint, ce qui veut dire que le dépistage doit être systématique dans toutes les populations et le sevrage de SPA proposé aux couples et non seulement à la mère si le conjoint consomme également.

En ce qui concerne les conséquences de l'exposition du fœtus aux SPA, la recherche de cotinine dans le méconium semble plus précise dans la prédiction des conséquences néonatales de l'exposition prénatale au tabac que la simple déclaration maternelle de consommation. La recherche systématique d'EtG dans le méconium des nouveaux nés permettrait de dépister les nouveaux nés à risque de syndrome d'alcoolisation fœtale dont le diagnostic n'est parfois fait qu'après plusieurs années alors qu'un diagnostic précoce contribue à réduire les déficits cognitifs et comportementaux.

L'imprégnation fœtale peut cependant varier considérablement avec une même exposition par la consommation maternelle, comme cela a été observé dans notre étude sur les paires de jumeaux discordantes pour le sexe. D'autres recherches portant sur des jumeaux seraient très intéressantes afin d'améliorer nos

connaissances sur le métabolisme de l'alcool et des substances psychoactives chez le fœtus selon le sexe notamment.

Ainsi, nos résultats mettent l'accent sur le besoin urgent de renouveler les campagnes de prévention et de mettre en œuvre des stratégies de prévention axées sur les risques associés au tabagisme pendant la grossesse, étant donné que seulement un quart des femmes fumeuses cessent le tabac pendant la grossesse, même dans les familles à haut niveau d'études et avec un bon niveau socioéconomique. Le suivi gynécologique régulier est un moment crucial pour l'information et l'éducation des femmes fumeuses. L'interruption de la consommation de tabac devrait être recommandé aux deux parents. Enfin, il est important d'insister auprès des mères sur le fait que cesser de fumer même tardivement pendant la grossesse a montré des bénéfices sur le fœtus.

Une plus grande connaissance des facteurs de risque de consommer des SPA, une meilleure formation des soignants à l'identification précoce des femmes enceintes à risque de consommation (en utilisant des outils de dépistage systématique appropriés) permettront d'optimiser la prévention et le dépistage des consommations de SPA chez les femmes enceintes. La mise en place d'une recherche qualitative systématique des métabolites de l'alcool et des substances illicites dans le méconium (matrice facile à collecter) de tous les nouveaux nés permettrait de repérer précocement les nouveaux nés à risque de développer un syndrome d'alcoolisation fœtale (première cause de retard mental évitable).

Annexes

CAHIER D'OBSERVATIONS

Étude GTOX

Étude de prévalence pour établir la consommation

d'alcool, de tabac et de cannabis

chez la femme enceinte à Rouen

N° IDENTIFICATION

/__/__/__/ /__/__/ /__/ /__/__/__/ /__/

Nom Prénom CentreN° Rang

Investigateur Principal : Pr Florence THIBAUT

Co-Investigateur(s)principaux :

- ***Dr Héloïse DELAVENNE***
- ***Dr Sandrine LAMY***

INSTRUCTIONS

Ne laissez aucun blanc et utilisez 1 caractère (lettre ou chiffre) par case

Utilisez les codes appropriés :

X : Pas de réponse ou ne sait pas (NSP)

N : Non concerné

99 : Multiple

1 - Oui / 0 - Non / X - NSP

2 - Oui / 1 - Indifférent / 0 - Non

Abréviations

j : jour(s), min : minute(s) IVG : Interruption volontaire de Grossesse

T : Trimestre ITG : Interruption Thérapeutique de Grossesse

γ : grossesse, G : Gestité FCS : Fausse Couche Spontanée

SA : Semaines d'Aménorrhées M : Masculin, F : Féminin

g : gramme, kg : kilogramme UK : Unité Kangourou

cm : centimètre NSP : Ne Sait Pas

CP : Code Postal CS8 : Certificat de Santé du 8ème jour

EIG : Evènement Indésirable Grave PHRC : Programme Hospitalier de Recherche Clinique

Psych. : Psychologique DRI : Direction de la Recherche et de l'Innovation

Echelle d'auto-évaluation pour l'ASI

0 - non, pas du tout

1 - légèrement

2 - modérément

3 - considérablement

4 - extrêmement

IDENTIFICATION

Quel est le nom de la mère ? (3 premières lettres, XXX si NSP) /__/__/__/ (1)

Quel est son prénom ? (2 premières lettres, XX si NSP) /__/__/ (2)

N° du centre ? (1 = CHU de Rouen, 2 = CH du Belvédère, 3 = Clinique Mathilde) /__/ (3)

N° d'inclusion ? (cf cahier d'inclusion, de 001 à 999) /__/__/__/ (4)

Est-ce une grossesse unique (U) ou multiple (M) ? /__/ (5)

Veuillez créer le n° d'identification = (1) + (2) + (3) + (4) + (5)

N° ID = (1) + (2) + (3) + (4) + (5)

/__/__/__/ /__/__/ /__/ /__/__/__/ /__/

Nom Prénom CentreN° Rang

VERIFIFICATIONS DES CRITERES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION

MERE

CRITERES D'INCLUSION

- Femme âgée de plus de 18 ans : Oui θ Non θ

- Femme habitant en Haute-Normandie et accouchant dans l'une des maternités participant à l'étude durant la période de l'étude : Oui θ Non θ

- Femme n'étant pas hospitalisée dans un service de réanimation pour une pathologie grave suite à l'accouchement : Oui θ Non θ

- Femme ayant lu la lettre d'information et signé le consentement de non opposition Oui θ Non θ

Tout Non exclut la patiente de l'étude

CRITERES DE NON INCLUSION

- Femme mineure : Oui θ Non θ

- Femme refusant de participer à l'étude : Oui θ Non θ

- Femme comprenant mal le français parlé et écrit : Oui θ Non θ

- Femme n'habitant pas en Haute-Normandie mais ayant accouché en Haute-Normandie :Oui θNon θ

- Femme présentant une pathologie grave suite à l'accouchement nécessitant des soins constants :Oui θ Non θ

- Femme sous tutelle ou curatelle : Oui θ Non θ

- Femme ayant accouchée sous X : Oui θ Non θ

Tout Oui exclut la patiente de l'étude

ENFANT

CRITERES D'INCLUSION

- Enfant né durant la période d'inclusion : Oui θ Non θ

- Enfant dont la mère a accepté de participer à l'étude : Oui θ Non θ

- Enfant dont la mère à signé un consentement de non opposition pour réaliser les analyses toxicologiques dans le méconium : Oui θ Non θ

Tout Non exclut l'enfant de l'étude

CRITERES DE NON INCLUSION

- Enfant dont la mère s'oppose à sa participation : Oui θ Non θ

Tout Oui exclut l'enfant de l'étude

AVANT DE DEBUTER L'ETUDE, VEUILLEZ VERIFIER :

- Remise au volontaire du formulaire d'information : Oui θ Non θ
- Signature du consentement de non-opposition : Oui θ Non θ
- Femme affiliée à un régime de sécurité sociale : Oui θ Non θ
- Date de l'accouchement : /__/__/ /__/__/ 2010

DECLARATION D'EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES (EIG)

Compléter une fiche d'EIG à faxer à la DRI (02.XX.XX.XX.XX) dans les cas suivants :

EIG ATTENDUS

- Survenue ou aggravation d'un syndrome de sevrage chez la mère Oui θ Non θ
- Survenue ou aggravation d'un syndrome de sevrage chez l'enfant Oui θ Non θ

Tout Oui implique le remplissage d'une fiche d'EIG

EIG INATTENDUS

- Survenue ou aggravation d'une dépression du post-partum chez la mère : Oui θ Non θ
- Hospitalisation de la mère Oui θ Non θ
- Décès de la mère Oui θ Non θ
- Hospitalisation de l'enfant Oui θ Non θ
- Décès de l'enfant Oui θ Non θ

Tout Oui implique le remplissage d'une fiche d'EIG

DONNEES SUR LA MERE

Date de naissance de la mère : /__/__/ /__/__/ /__/__/ Gestité : /__/__/ Parité : /__/__/

Poids habituel avant la grossesse (kg) : /__/__/__/, /__/__/ Taille (m): /__/, /__/__/

Origine géographique de la mère : Europe centrale ❑ Europe de l'est ❑ Asie ❑

Afrique Noire ❑ Afrique du Nord ❑ Moyen-Orient ❑

Autre ❑, précisez : Inconnue ❑

Lieu d'habitation de la mère (CP) : /__/__/__/__/

Grossesse(s) antérieure(s) : *si Gestité = 1 passez à la page suivante*

N° Age mère

/__/ /__/__/ ans IVG : o ITG : o FCS : o

Sexe : M o F o Age : /__/__/ ans

Problème à la naissance : Oui o Non o NSP o Si oui, précisez :

En bonne santé : Oui o Non o NSP o Si non, précisez :

/__/ /__/__/ ans IVG : o ITG : o FCS : o

Sexe : M o F o Age : /__/__/ ans

Problème à la naissance : Oui o Non o NSP o Si oui, précisez :

En bonne santé : Oui o Non o NSP o Si non, précisez :

Consommation d'une manière générale (hors grossesse)

Prenez-vous régulièrement un ou des médicament(s) prescrit(s) pour un problème de santé ?

Oui o Non o NSP o

Si oui, le(s)quel(s) (notez tous les traitements) : ……

Demandez à la femme de répondre Oui ou Non pour chaque consommation parmi la liste ci-dessous et demandez le détail uniquement pour les réponses positives

Oui = 1 Non = 0 NSP = X	Nombre de prise par mois	Nombre d'années (max)	Nombre de prise (toute la vie)	Age de par jour (multiple : 99)	Age de début	Nombre de sevrage l'arrêt hors γ

Café (avec caféine) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Thé : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Cola (avec caféine) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Boissons énergisantes : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Alcool (toute utilisation) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre de verre par occasion : /__/__/

Type d'alcool (cidre, vin, bière, etc…) :

Alcool (intox type ivresse) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre de verre par occasion : /__/__/

Type d'alcool (cidre, vin, bière, etc...) :

Tabac : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Tabac (cigarette/j) : /__/__/

Tabac roulé (cigarette/j) : /__/__/

Autre tabac (pipe/j et/ou cigare/j) : *rayer la mention inutile* /__/__/

Cannabis : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Héroïne : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Methadone : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Autres opiacés *: /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Analgésiques *:/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Précisez le(s)quel(s) :

** voir listes*

Oui = 1 Non = 0 NSP = X	Nombre de prise par mois	Nombre d'années (toute la vie) (max)	Nombre de prise de par jour (multiple : 99)	Age de début	Age de l'arrêt	Nombre de sevrage hors γ
Barbituriques *:	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/
Autres sédatifs *: et Hypnotiques *	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/
Cocaïne :	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/
Amphétamines *:	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/
Hallucinogènes *:	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/
Anxiolytiques *:	/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/	/__/__/

Consommation qui pose le plus de problème :

Consommation(s) ayant nécessité(s) une ou des hospitalisation(s) : Oui o Non o NSP o

Consommation(s) ayant nécessité(s) une ou des consultation(s) chez un médecin :

Oui o Non o NSP o

Consommation pendant la ou les grossesse(s) antérieure(s)

Si Gestité = 1 passez à la page suivante

(1 - Oui / 0 - Non / X - NSP)	G1	G2	G3	G4	G5	G6
Café (avec caféine) :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Thé :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Cola (avec caféine) :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Boissons énergisantes :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Alcool (toute utilisation) :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Alcool (intox type ivresse) :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Tabac :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Tabagisme passif :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Cannabis :	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/
Anxiolytiques *:	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/	/__/

Analgésiques *:/__/ /__/ /__/ /__/ /__/ /__/

Autre(s) substance(s) : /__/ /__/ /__/ /__/ /__/ /__/

Précisez laquelle ou lesquelles :

** voir listes*

Consommation pendant la grossesse actuelle

Avez-vous pris un ou des traitement(s) prescrit(s) ou consommé(s) pendant la grossesse ?

Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Nom du médicament	**Pendant grossesse** **T1, T2 et/ouT3**	**Motif(s)**
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	
	T1 o T2 o T3 o	

Nombre de prise par jour Oui = 1 / Non = 0 1er trimestre 2ème trimestre 3ème trimestre 30 derniers j

NSP = X

Café (avec caféine) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Thé : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Cola (avec caféine) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Boissons énergisantes : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre de prise par jour Oui = 1 / Non = 0 1er trimestre 2ème trimestre 3ème trimestre 30 derniers j

NSP = X

Alcool (toute utilisation) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre de verre par occasion : /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Type d'alcool (cidre, vin, bière, etc...) :

Alcool (intox type ivresse) : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre de verre par occasion : /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Type d'alcool (cidre, vin, bière, etc...) :

Tabac : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Tabac (cigarette/j) : /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Tabac roulé (cigarette/j) : /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Autre tabac (pipe/j et/ou cigare/j) : /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Tabagisme passif : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Cannabis : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Anxiolytiques : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Analgésiques : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Autre substance : /__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/ /__/__/

Précisez laquelle :

Pour une ou des réponses positives à une ou des consommations :

Intention de poursuivre ou de reprendre après l'accouchement : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez laquelle ou lesquelles :

Autre(s) addiction(s) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez laquelle ou lesquelles (Internet, jeux, achats compulsifs, addictions alimentaires, etc…) :

Addiction Severity Index (ASI)

ETAT MEDICAL

1 - Combien de fois dans votre vie avez-vous été hospitalisé pour des problèmes médicaux ? /__/__/

(Y compris surdosage et delirium tremens : excepté désintoxication)

2 - Combien de temps s'est écoulé depuis votre dernière hospitalisation pour un problème physique ? /__/__/ /__/__/

ans mois

3 - Avez-vous un problème médical chronique qui continue de perturber votre vie ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

Si oui, précisez :

4 - Prenez-vous régulièrement un médicament prescrit pour un problème physique ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

5 - Recevez-vous une pension pour une incapacité physique ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

(à l'exception d'une incapacité psychiatrique)

6 - Au cours des 30 derniers jours, combien de journées avez-vous éprouvé des problèmes médicaux ? /__/__/

EMPLOI / RESSOURCES (ASI)

1 - Nombre d'années d'études de la mère (Bac = 12 ans) ? /__/__/

Niveau d'études de la mère (CS8) ? /__/

1 École primaire - **2** Secondaire - **3** Niveau bac - **4** Enseignement supérieur

Avez-vous eu une activité professionnelle pendant la grossesse (CS8) ? /__/

1 Actif - **2** Retraité - **3** Au foyer - **4** Congé parental - **5** Chômeur - **6** Elève, étudiant ou en formation - **7** Autre inactif

Quel est votre profession (CS8) ? /__/

1 Agriculteur exploitant - **2** Artisan, commerçant ou chef d'entreprise - **3** Cadre ou profession intellectuelle supérieure - **4** Profession intermédiaire - **5** Employé - **6** Ouvrier

4 - Avez-vous un permis de conduire valide ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

5 - Pouvez-vous disposer d'une automobile ? (1 - Oui / 0 - Non) (si sans permis, répondez Non) /__/

6 - Quelle a été la durée de votre plus long emploi à temps plein ? /__/__/ /__/__/

ans mois

8 - Quelqu'un vous aide-t-il financièrement d'une manière ou d'une autre ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

(conjoint et membres de la famille compris)

9 - Si oui à la question 8, cela constitue-t-il la partie principale de vos ressources financières ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

10 - Type d'emploi habituel au cours des trois dernières années ? /__/

1 Plein temps (35 heures/semaine) - **2** Temps partiel (heures régulières) - **3** Temps partiel (heures irrégulières, travail à la journée) - **4** Etudiant - **5** Service militaire

- **6** Retraité / Invalidité - **7** Sans emploi - **8** Environnement contrôlé

11 - Combien de journées de travail avez-vous été payé au cours des 30 derniers jours de travail /__/__/

(y compris travail au noir)

18 - Combien de personnes dépendent de vous pour la plus grande partie de leurs besoins (nourriture, logement) ? /__/

(conjoint et membres de la famille compris)

19 - Combien de journées avez-vous éprouvé des problèmes d'emploi au cours des 30 derniers jour de travail ? /__/__/

HISTOIRE DE LA FAMILLE

Certaines personnes de votre famille, ont ou ont-elles eu des difficultés que vous qualifierez d'alcoolisme, de toxicomanie ou psychologiques, qui ont ou auraient dû nécessiter un traitement ?

Côté Maternel				**Côté Paternel**				**Fratrie**			
	Alcool	Drogue	Psych.		Alcool	Drogue	Psych.		Alcool	Drogue	Psych.
Gd Mère	/__/	/__/	/__/	Gd Mère	/__/	/__/	/__/	Frère 1	/__/	/__/	/__/
Gd Père	/__/	/__/	/__/	Gd Père	/__/	/__/	/__/	Frère 2	/__/	/__/	/__/
Mère	/__/	/__/	/__/	Père	/__/	/__/	/__/	Sœur 1	/__/	/__/	/__/
Tante	/__/	/__/	/__/	Tante	/__/	/__/	/__/	Sœur 2	/__/	/__/	/__/
Oncle	/__/	/__/	/__/	Oncle	/__/	/__/	/__/				

RELATIONS FAMILIALES / SOCIALES

1 - Etat-civil ? /__/

1 Marié - **2** Remarié - **3** Veuf - **4** Séparé - **5** Divorcé - **6** Célibataire (jamais marié)

2 - Depuis combien de temps avez-vous cet état civil ? /__/__/ /__/__/

(depuis l'âge de 18 ans, si vous n'avez jamais été marié) ans mois

3 - Etes-vous satisfait de cette situation ? (2 - Oui / 1 - Indifférent / 0 - Non) /__/

4 - Conditions de vie habituelles (derniers 3 ans) /__/

1 avec conjoint et enfants - **2** avec conjoint seulement - **3** avec enfants seulement - **4** avec parents - **5** avec famille - **6** avec amis - **7** seul

- **8** environnement contrôlé - **9** pas de conditions de vie stable

5 - Depuis combien de temps vivez-vous dans ces conditions ? /__/__/ /__/__/

(depuis l'âge de 18 ans, si vous vivez avec vos parents ou votre famille) ans mois

6 - Etes-vous satisfait de ces conditions de vie ? (2 - Oui / 1 - Indifférent / 0 - Non) /__/

Est-ce que vous vivez avec quelqu'un qui a couramment des problèmes :

6A - d'alcool ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

6B - de substances non prescrites ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

7 - Avec qui passez-vous la plupart de votre temps libre ? /__/

1 Famille - **2** Ami(s) - **3** Seul(e)

8 - Etes-vous satisfait de cette façon de passer votre temps libre ? (2 - Oui / 1 - Indifférent / 0 - Non) /__/

9B - Avez-vous eu des périodes importantes pendant lesquelles vous avez éprouvé de graves problèmes avec :

(1 - Oui / 0 - Non) 30 derniers jours dans votre vie

10 - Mère /__/ /__/

11 - Père /__/ /__/

12 - Frère(s)/Sœur(s) /__/ /__/

13 - Epoux/partenaire sexuel /__/ /__/

14 - Enfant(s) /__/ /__/

15 - Autre(s) parent(s) important à vos yeux /__/ /__/

16 - Amis intime(s) /__/ /__/

17 - Voisin(s) /__/ /__/

18 - Camarade(s) de travail /__/ /__/

18 - Est-ce que certaines de ces personnes (10-18) ont abusé de vous ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

18A - Emotionnellement (en vous mettant à bout avec des mots très durs) /__/__/

18B - Physiquement (en vous causant des préjudices corporels) /__/__/

18C - Sexuellement (en vous forçant à subir des avances ou des actes sexuels) /__/__/

19 - Au cours des 30 derniers jours, combien de journées avez-vous été en conflit grave ?

- avec votre famille /__/__/

- avec d'autres personnes (famille exclue) /__/__/

ETAT PSYCHIATRIQUE

1 - Combien de fois avez-vous été traité pour des problèmes psychologiques ou émotionnels ?

- dans un hôpital /__/__/

- en externe ou dans le privé /__/__/

2 - Recevez-vous une pension pour une incapacité psychiatrique ? (1 - Oui / 0 - Non) /__/

Avez-vous eu une période importante (ne résultant pas de la consommation de drogue ou d'alcool) au cours de laquelle vous avez :

(1 - Oui / 0 - Non) 30 derniers jours dans votre vie

3 - eu une dépression grave /__/ /__/

4 - souffert d'une anxiété ou d'une tension grave /__/ /__/

5 - connu des hallucinations /__/ /__/

6 - eu des difficultés à comprendre, à vous concentrer ou à vous souvenir /__/ /__/

7 - éprouvé des difficultés à réprimer un comportement violent /__/ /__/

8 - eu de sérieuses idées de suicide /__/ /__/

9 - tenté de vous suicider /__/ /__/

10 - eu un médicament prescrit pour un problème psychologique ou émotionnel /__/ /__/

11 - Au cours des 30 derniers jours pendant combien de journées avez-vous éprouvé ces problèmes psychologiques ou émotionnels ? /__/__/

Antécédents gynécologiques et suivi de la grossesse

Suivi gynécologique régulier : Oui o Non o NSP o

Découverte de la grossesse : < 3 mois o < 6 mois o < 15 jours du terme o

Grossesse désirée : Oui o Non o NSP o

Mode d'accouchement : Vois basse o Extraction instrumentale o

Césarienne programmée o Césarienne en urgence o

Problèmes médicaux durant la grossesse et/ou à l'accouchement: Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez lequel ou lesquelles :

Dépression du Post-Partum (EIG) : Oui o Non o NSP o

DONNEES SUR LE PERE DE L'ENFANT

Date de naissance du père : /__/__/ /__/__/ /__/__/

Nombre d'années d'études du père (Bac = 12 ans) : /__/__/

Niveau d'études du père (CS8) :/__/

1 École primaire - **2** Secondaire - **3** Niveau bac - **4** Enseignement supérieur

Activité professionnelle du père à la naissance de l'enfant (CS8) : /__/

1 Actif - **2** Retraité - **3** Au foyer - **4** Congé parental - **5** Chômeur - **6** Elève, étudiant ou en formation - **7** Autre inactif

Profession du père (CS8) : /__/

1 Agriculteur exploitant - **2** Artisan, commerçant ou chef d'entreprise - **3** Cadre ou profession intellectuelle supérieure - **4** Profession intermédiaire - **5** Employé - **6** Ouvrier

Origine géographique de la mère : Europe centrale ❑ Europe de l'est ❑ Asie ❑

Afrique Noire ❑ Afrique du Nord ❑ Moyen-Orient ❑

Autre ❑, précisez : Inconnue ❑

Consommation de substances par le conjoint (environnement) :

Alcool : Oui o Non o NSP o

Quotidiennement o Fréquemment (3 à 5 fois/semaine) o Rarement (3 à 5 fois/mois) o Jamais o

Tabac : Oui o Non o NSP o

Quotidiennement o Fréquemment (3 à 5 fois/semaine) o Rarement (3 à 5 fois/mois) o Jamais o

Café : Oui o Non o NSP o

Quotidiennement o Fréquemment (3 à 5 fois/semaine) o Rarement (3 à 5 fois/mois) o Jamais o

Cannabis : Oui o Non o NSP o

Quotidiennement o Fréquemment (3 à 5 fois/semaine) o Rarement (3 à 5 fois/mois) o Jamais o

Autre(s) substance(s) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez laquelle ou lesquelles :

Quotidiennement o Fréquemment (3 à 5 fois/semaine) o Rarement (3 à 5 fois/mois) o Jamais o

DONNEES SUR LE NOUVEAU-NE

Enfant 1

Sexe : M o F o NSP o

Age gestationnel (SA + j) : /__/__/ + /__/

Allaitement maternel du nouveau-né : Oui o Non o NSP o

Score d'Apgar :1 min : /__/__/ 5 min : /__/__/

Taille à la naissance (cm) : /__/__/, /__/ Poids à la naissance (g) : /__/__/__/__/

Périmètre crânien à la naissance (cm) : /__/__/, /__/

Réanimation en salle de naissance : Oui o Non o NSP o

(Intubation immédiate et/ou Adrénaline et/ou Massage cardiaque)

Présence d'un syndrome de sevrage (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez :

Convulsion(s) : Oui o Non o NSP o

Hypotonie : Oui o Non o NSP o

Difficulté(s) alimentaire(s) : Oui o Non o NSP o

Traitement(s) médicamenteux lié(s) au syndrome de sevrage : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Anomalie(s) congénitale(s) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Examen clinique à la sortie de la maternité : Satisfaisant o Anormal o NSP o

Si anormal, précisez le trouble : Neurologique o Alimentaire o Global o NSP o

Décès de l'enfant (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez l'âge au moment du décès (jours/heures/minutes) : /__/__/ /__/__/ /__/__/

Si oui, précisez la cause du décès :

Enfant 2 (si jumeaux)

Sexe : M o F o NSP o

Age gestationnel (SA + j) : /__/__/ + /__/

Allaitement maternel du nouveau-né : Oui o Non o NSP o

Score d'Apgar :1 min : /__/__/ 5 min : /__/__/

Taille à la naissance (cm) : /__/__/, /__/ Poids à la naissance (g) : /__/__/__/__/

Périmètre crânien à la naissance (cm) : /__/__/, /__/

Réanimation en salle de naissance : Oui o Non o NSP o

(Intubation immédiate et/ou Adrénaline et/ou Massage cardiaque)

Présence d'un syndrome de sevrage (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez :

Convulsion(s) : Oui o Non o NSP o

Hypotonie : Oui o Non o NSP o

Difficulté(s) alimentaire(s) : Oui o Non o NSP o

Traitement(s) médicamenteux lié(s) au syndrome de sevrage : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Anomalie(s) congénitale(s) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez le(s)quel(s) :

Examen clinique à la sortie de la maternité : Satisfaisant o Anormal o NSP o

Si anormal, précisez le trouble : Neurologique o Alimentaire o Global o NSP o

Décès de l'enfant : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez l'âge au moment du décès (jours/heures/minutes) : /__/__/ /__/__/ /__/__/

Si oui, précisez la cause du décès (EIG) :

AUTRES INFORMATIONS

Passation complète du questionnaire : Oui o Non o Refus o

Si oui, précisez le temps de passation et la date :/__/__/__/ min date : /__/__/ /__/__/ 2010

Si non (arrêt prématuré), précisez la cause :

Si non, cause de non passation : Sortie précoce o HAD oNSP o

Autre cause o précisez :

Prélèvement de méconium (enfant 1) : Oui o Non o Refus o

Si oui, date : /__/__/ /__/__/ 2010

Si non, cause du non recueil : Emission précoce o Emission nocturne o NSP o

Autre cause o précisez :

Prélèvement de méconium (enfant 2) : Oui o Non o Refus o

Si oui, date : /__/__/ /__/__/ 2010

Si non, cause du non recueil : Emission précoce o Emission nocturne o NSP o

Autre cause o précisez :

Mère transférée orientée vers une autre structure de soin (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez la structure :

Enfant 1 transféré orienté vers une autre structure de soin (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez la structure : Réanimation o Néonatologie oPouponnière o UK o NSP o

Enfant 2 transféré orienté vers une autre structure de soin (EIG) : Oui o Non o NSP o

Si oui, précisez la structure : Réanimation o Néonatologie oPouponnière o UK o NSP o

SORTIE DE L'ETUDE

- Mère retirant son consentement de non opposition

  Oui o Non o

- Mère souhaitant être retiré de l'étude, ainsi que son enfant

  Oui o Non o

Bibliographie

Alati R, AL Mamum A, Williams GM et al. In utero alcohol exposure and prediction of alcohol disorders in early adulthood : a birth cohort study. Arch Gen Psychiatry 2006 ; 63 (9) : 1009-16.

Alati R, AL Mamun A, O'Callaghan M et al. In utero and postnatal maternal smoking and asthma in adolescence. Epidemiology 2006 ; 17 (2) :138-44.

AlSaabi A, Tournel G, Hennart B et al.. Development and validation of a GC-MS/MS method for the determination of ethylglucuronide in human urine and serum. Ann. Toxicol Anal 2011 ; 23(4): 183-91.

Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM et al. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington infant study. Pediatrics 2011; 127:647-53.

Alvik A, Heyerdahl S, Haldorsen T et al. Alcohol use before and during pregnancy : a population-based study. Acta Obstet Gynecol Scand 2006 ; 85 (11) : 1292-8.

Ananth CV, Cnattingius S. Influence of maternal smoking on placental abruption in successive pregnancies: a population-based prospective cohort study in Sweden. Am J Epidemiol 2007 ; 166 (3) :289-95.

Ananth CV, Smilian JC, Vintzileos AM et al. Incidence of placental abruption in relation to cigarette smoking and hypertensive disorders during pregnancy: a meta-analysis of observational studies. Obstet Gynecol 1999 ; 93 (4) : 622-8.

Aros S, Mills JL, Torres C et al. Prospective identification of pregnant women drinking four or more standard drinks (> or = 48 g) of alcohol per day. Subst Use Misuse 2006 ; 41 (2) : 183-97.

Baer JS, Sampson PD, Barr HM et al. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. Arch Gen Psychiatry 2003 ; 60 (4) : 377-85.

Bar-Oz B, Klein J, Karaskov T et al. Comparison of meconium and neonatal hair analysis for detection of gestational exposure to drugs of abuse. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2003 ; 88 (2) : F98-F100.

Beck F, Guignard R, Richard JB et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2010. Tendances 2011 ; 76: 6.

Beck F, Legleye S, Spilka S, Briffault X, Gautier A, Lamboy B, et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005, exploitation des donnees du Barometre sante ´ 2005. Tendances 2006 ; 48 : 6.

Beck F, Legleye S. OFDT. Drogues et adolescence. Usages de drogues et contextes d'usage entre 17 et 19 ans, évolutions récentes : ESCAPAD 2002. Paris : Rapport OFDT, 2003

Beck F., Guignard R., Richard J.-B. Usages de drogues et pratiques addictives en France. Paris : la Documentation française, 2014 : 256 p.

Beck F, Richard JB, Guignard R et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014, exploitation des données du Baromètre santé 2014 Tendances n°99, 2015, 8 p.

Berlin I, Golmard JL, Jacob N et al. . Cigarette Smoking During Pregnancy: Do Complete Abstinence and Low Level Cigarette Smoking Have Similar Impact on Birth Weight? Nicotine Tob Res 2017; 19(5):518-524.

Blaga OM, Brînzaniuc A, Rus IA et al.. Smoking and Smoking Cessation During Pregnancy. An Analysis of a Hospital Based Cohort of Women in Romania. J Community Health 2017 ; 42(2):333-343.

Braun JM, Daniels JL, Poole C et al. A prospective cohort study of biomarkers of prenatal tobacco smoke exposure: the correlation between serum and meconium and their association with infant birth weight. Environ. Health 2010; 27: 9-53.

Britton GR, Brinthaupt J, Stehle JM et al. Comparison of self-reported smoking and urinary cotinine levels in a rural pregnant population. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2004 ; 33 (3) : 306-11.

Burd L. Fetal Alcohol spectrum disorder: complexity from comorbidity. Lancet 2016; 387:926-7.

Burns E, Gray R, Smith LA. Brief screening questionnaires to identify problem drinking during pregnancy: a systematic review. Addiction 2010 ;105(4):601-14.

Caetano R, Ramisetty-Mikler S, Floyd LR et al. The epidemiology of drinking among women of child-bearing age. Alcohol Clin Exp Res 2006 ;30:1023-30.

Chabarria KC, Racusin DA, Antony KM et al. Marijuana use and its effects in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2016 ; 215(4):506.

Chan D, Caprara D, Blanchette P, Klein J et al. Recent developments in meconium and hair testing methods for the confirmation of gestional exposures to alcohol and tobacco smoke. Clin. Biochem 2004 ; 37 : 429-38.

Chassevent-Pajot A, Guilou-Landreat M, Grall-Bronnec M et al. Epidemiological study on addictive behaviours during pregnancy in a universitary department. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 2011 ;40(3):237-45.
Chen L, Bell EM, Browne ML et al.; National Birth Defects Prevention Study. Exploring maternal patterns of dietary caffeine consumption before conception and during pregnancy. Matern Child Health J. 2014 ;18(10):2446-55.
Chertok IR, Haile ZT. Trends in Modification of Smoking Behaviors Among Pregnant Women in West Virginia. Matern Child Health J. 2017 Jan 19. doi: 10.1007/s10995-017-2265-4. [Epub ahead of print]
Chudley AE, Kilgour AR, Cranston M et al. Challenges of diagnosis in fetal alcohol syndrome and fetal alcohol spectrum disorder in the adult. Am J Med Genet C Semin Med Genet 2007 ;145:261-72.
Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. Nicotine & Tobacco Research, 2004 ; vol. 6, Suppl. 2 : S125- 140.
Colvin L, Payne J, Parsons D et al. Alcohol consumption during pregnancy in nonindigenous west Australian women. Alcohol Clin Exp Res 2007 ; 31 (2) : 276-84.
Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L et al. Is prenatal tobacco exposure a risk factor for early adolescent smoking? A follow-up study. Neurotoxicol Teratol 2005 ; 27 (4) : 667-76.
Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L et al. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? Nicotine Tob Res 2000 ; 2 (1) : 45-52.
Cornelius MD, Taylor PM, Geva D et al. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth, and morphology. Pediatrics. 1995 ;95(5):738-43.
Coscas S, Karila L. Cannabis and pregnancy. Rev Prat. 2013 ;63(10):1433.
Cui Y, Shooshtari S, Forget E et al. Smoking during pregnancy: findings from the 2009-2010 Canadian Community Health Survey. PLOS ONE 2014 ;9(1):e84640.
Dahl RE, Scher MS, Williamson DE et al. A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at age 3 years. Arch Pediatr Adolesc Med 1995 ; 149 (2): 145-50.
Day NL, Goldschmidt L, Thomas CA. Prenatal marijuana exposure contributes to the prediction of marijuana use at age 14. Addiction 2006 ; 101 (9) : 1313-22.
Day NL, Leech SL, Goldschmidt L. The effects of prenatal marijuana exposure on delinquent behaviors are mediated by measures of neurocognitive functioning. Neurotoxicol Teratol 2011 ; 33(1) :129-36.
Day NL, Leech SL, Richardson GA et al. Prenatal alcohol exposure predicts continued deficits in offspring size at 14 years of age. Alcohol Clin Exp Res 2002 ; 26 (10) : 1584-91.
Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L et al. Effect of prenatal marijuana exposure on the cognitive development of offspring at age three. Neurotoxicol Teratol 1994 ; 16 (2) : 169-75.
Del Castillo N, Jiménez-Moleón JJ, Olmedo-Requena R et al. Perinatal outcomes of prematurity and birth weight according to maternal caffeine consumption. Nutr Hosp. 2015 ;32(6):2658-64.
Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine.Am J Epidemiol. 2003 ;158(7):705-9.
Diguet A, Sentilhes L, Marret S et al. Neonatal management of a child exposed to tobacco in utero and postnatal biomarkers. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2005; 34 S1: 3S458-69.
Dulaurent S., El Balkhi S., Poncelet L et al. QuEChERS sample preparation prior to LC-MS/MS determination of opiates, amphetamines, and cocaine metabolites in whole blood. Anal Bioanal Chem 2016 ; 408(5): 1467-74.
Dumas A, Simmat-Durand L, Lejeune C. [Pregnancy and substance use in France: a literature review]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 2014 ;43(9):649-56.
Eichler A, Grunitz J, Grimm J et al. Did you drink alcohol during pregnancy? Inaccuracy and discontinuity of women's self-reports: On the way to establish meconium ethyl glucuronide (EtG) as a biomarker for alcohol consumption during pregnancy. Alcohol 2016 ; 54:39-44.
El Marroun H, Tiemeier H, Steegers EA et al. Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2009 ;48(12):1173-81
Elliott EJ, Payne J, Morris A et al. Fetal alcohol syndrome: a prospective national surveillance study. Arch Dis Child 2008 ; 93:732–737.
Ethen MK, Ramadhani TA, Scheuerle AE et al. Alcohol consumption by women before and during pregnancy. Matern Child Heal J 2009;13:274-85.
Falcon M., Valero F., Pellegrini et al. Exposure to psychoactive substances in women who request voluntary termination of pregnancy assessed by serum and hair testing. Forensic Sci Int.2010 ; 196(1-3): 22-6.

Fergusson DM, Horwood LJ, Northstone K; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. BJOG. 2002 ;109(1):21-7.
Fitzpatrick C, Barnett TA, Pagani LS. Parental bad habits breed had behaviors in youth: Exposure to gestational smoke and child impulsivity. Int J Psychophysiol 2014 ;93(1):17-21.
Florescu A, Ferrence R, Einarson TR et al. Reference values for hair cotinine as a biomarker of active and passive smoking in women of reproductive age, pregnant women, children, and neonates : systematic review and meta-analysis. Ther Drug Monit. 2007 ; 29 (4) : 437-46.
Floyd RL, O'Connor MJ, Sokol RJ et al. Recognition and prevention of fetal alcohol syndrome. Obstet Gynecol 2005 ; 106 (5) : 1059-64.
Fried PA, Smith AM. A literature review of the consequences of prenatal marihuana exposure. An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. Neurotoxicol Teratol. 2001 ; 23 (1) : 1-11.
Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marihuana. Neurotoxicol Teratol 2003 ; 25 (4) : 427-36
Fried PA. Prenatal exposure to marihuana and tobacco during infancy, early and middle childhood: effects and an attempt at synthesis. Arch Toxicol Suppl 1995 ; 17 : 233-60.
Gache P et al. The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) as a screening tool for excessive drinking in primary care: reliability and validity of a French version. Alcohol Clin Exp Res 2005 ; 29 : 2001-7.
Garcia-Algar O, Kulaga V, Gareri J et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. Ther Drug Monit. 2008; 30(2): 249-54.
Gareri J, Lynn H, Handley M, Rao C et al. Prevalence of fetal ethanol exposure in a regional population-based sample by meconium analysis of fatty acid ethyl esters. Ther. Drug Monit 2008; 30 : 239-45.
Godding V, Bonnier C, Fiasse L et al. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? Pediatr Res 2004 ; 55 (4) :645-51.
Goecke TW, Burger P, Fasching PA et al. Meconium indicators of maternal alcohol abuse during pregnancy and association with patient characteristics. Biomed Res Int. 2014 Mar 30.
Goldschmidt L, Day NL, Richardson GA. Effects of prenatal marijuana exposure on child behavior problems at age 10. Neurotoxicol Teratol 2000 ; 22 (3) :325-36.
Goldschmidt L, Richardson GA, Cornelius MD et al. Prenatal marijuana and alcohol exposure and academic achievement at age 10. Neurotoxicol Teratol 2004 ; 26 (4) : 521-32.
Goldschmidt L, Richardson GA, Willford JA et al. School achievement in 14-year-old youths prenatally exposed to marijuana. Neurotoxicol Teratol 2012 ; 34(1) :161-7.
Grangé G, Vayssière C, Borgne A et al. Characteristics of tobacco withdrawal in pregant women. Eur J Obstey Gynecol Reprod Biol 2006 ; 125(1) :38-43.
Grangé G, Vayssière C, Borgne A et al. Description of tobacco addiction in pregnant women. Eur J Obstey Gynecol Reprod Biol 2005 ; 120(2) :146-51.
Gray TR, Eiden RD, Leonard KE, Connors G et al. Nicotine and metabolites in meconium as evidence of maternal cigarette smoking during pregnancy and predictors of neonatal growth deficits. Nicotine Tob. Res. 2010; 12(6), 658-64.
Gray TR., Magri R, Shakleya DM et al. Meconium nicotine and metabolites by liquid chromatography-tandem mass spectrometry differenciation of passive and nonexposure and correlation with neonatal outcome measures. Clin Chem.2008; 54(12): 2018-2027.
Gunn JK, Rosales CB, Center KE et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2016 ; 5: 6(4)
Hans SL. Demographic and psychosocial characteristics of substance-abusing pregnant women. Clin Perinatol. 1999 ;26(1):55-74
Hauge L.J., Torgersen L., Vollrath M. Associations Between Maternal Stress and Smoking: Findings from a Population-Based Prospective Cohort Study. Addiction, 2012, vol. 107, no 6 : p. 1168-1173.
Hayatbakhsh R, Williams GM, Bor W et al. Early childhood predictors of age of initiation to use of cannabis : A birth prospective study. Drug Alcohol Rev 2012 [Epub ahead of print].
Heartherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependance: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. Br J Addict 1991; 86 : 1119-1127.
Himes SK, Dukes KA, Tripp T et al. . Prenatal Alcohol in SIDS and Stillbirth (PASS) Network. Clinical sensitivity and specificity of meconium fatty acid ethyl ester, ethyl glucuronide, and ethyl sulfate for detecting maternal drinking during pregnancy. Clin Chem. 2015; 61(3): 523-32.

Himes SK, Stroud LR, Scheidweiler KB et al. Prenatal tobacco exposure, biomarkers for tobacco in meconium, and neonatal growth outcomes. J Pediatr. 2013; 162(5): 970-5.
Hinkle SN, Laughon SK, Catov JM et al. First trimester coffee and tea intake and risk of gestational diabetes mellitus: a study within a national birth cohort. BJOG. 2015 Feb;122(3):420-8.
Huizink AC. Moderate use of alcohol, tobacco and cannabis during pregnancy: new approaches and update on research findings. Reprod Toxicol 2009;28:143-51.
Humphrey G, Rossen F, Walker N et al. Parental smoking during pregnancy: findings from the Growing Up in New Zealand cohort. N Z Med J. 2016 ; 129(1442):60-74.
Hutson JR, Magri R, Gareri JN et al.The incidence of prenatal alcohol exposure in Montevideo Uruguay as determined by meconium analysis. Ther Drug Monit. 2010; 32(3): 311-7.
Ion RC, Wills AK, Bernal AL. Environmental tobacco smoke exposure in pregnancy is associated with earlier delivery and reduced birth weight. Reprod Sci 2015; 22(12):1603-11.
Jacqz-Aigrain E, Zhang D, Maillard G et al. Maternal smoking during pregnancy and nicotine and cotinine concentrations in maternal and neonatal hair. BIOG, 2002 ; 109 : 909-11.

Jaddoe WW, Troe EJ, Hofman A et al. Active and passive maternal smoking during pregnancy and the risks of low birthweight and preterm birth: the Generation R Study. Paediatr Perinat Epidemiol 2008 ; 22 (2) :162-71.
Joya X, Friguls B, Ortigosa S, Papaseit E et al. Determination of maternal-fetal biomarkers of prenatal exposure to ethanol: a review. J Pharm Biomed Anal. 2012 Oct;69:209-22.
Kelly Y, Iacovou M, Quigley MA et al. Light drinking versus abstinence in pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study.BJOG. 2013 ;120(11):1340-7
Kharkova O, Krettek A, Grjibovski AM et al. . Prevalence of smoking before and during pregnancy and changes in this habit during pregnancy in Northwest Russia: a Murmansk county birth registry study. Reprod Health. 2016 Mar 8;13:18.
Kohler E, Avenarius S, Rabsilber A et al.Assessment of prenatal tobacco smoke exposure by determining nicotine and its metabolites in meconium. Hum Exp Toxicol 2007; 26 : 535-44.
Krenz S et al. French version of the Addiction Severity Index (5th edition): validity and reliability among swiss opiate-dependent patients. Eur Addict Res 2004; 10: 173-179.
Krenz S, Dieckmann S, Favrat B et al. French version of the addiction severity index (5th Edition) : validity and reliability among Swiss opiate-dependent patients. French validation of the Addiction Severity Index. Eur Addict Res. 2004 ; 10 (4) : 173-9.
Kristjanson AF, Wilsnack SC, Zvartau E et al Alcohol use in pregnant and non pregnant Russian women. Alcohol Clin Exp Res 2007 ; 31 (2) : 299-307.
Lamy S, Delavenne H, Thibaut F. Grossesse et consommation de drogue. Rev Prat. 2014 ;64(3):317-20
Lamy S, Sigward JM, Thibaut F. [Outils de mesure utilisés pour évaluer la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis chez la femme enceinte (questionnaires et marqueurs biologiques)]. PSN, 2014, vol. 12, n° 2: 37-51.
Lamy S, Thibaut F. Consommation de substances psychoactives au cours de la grossesse: revue de littérature. Encéphale 2010; 36 : 33-8.
Lamy S, Thibaut F. Biological markers of exposure of foetus to alcohol during pregnancy. In "Pregnancy and Alcohol Consumption. Public Health in the 21st century" Ed J.D. Hoffman, Nova Science Publishers, Inc New York, USA, 2011 Ch 15 : 347-358.
Lamy S., Laqueille X., Thibaut F. [Consequences of tobacco, cocaine and cannabis consumption during pregnancy on the pregnancy itself, on the newborn and on child development: a review.] Encephale. 2015; S1: 13-20. French.
Lanari M, Vandini S, Adorni F et al. Study group of Italian Society of Neonatology on risk factors for RSV hospitalization. Respir Res 2015; 22:16-152.
Lange S, Shield K, Koren G et al. A comparison of the prevalence of prenatal alcohol exposure obtained via maternal self-reports versus meconium testing: a systematic literature review and meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth. 2014 ; 3;14:127.
Langley K, Heron J, Smith GD et al. Maternal and paternal smoking during pregnancy and risk of ADHD symptoms in offspring: testing for intrauterine effects. Am J Epidemiol 2012 ; 176(3) :261-8.
Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L et al. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. Neurotoxicol Teratol 1999 ; 21 (2) :109-18.

Lejeune C, Genest L, Miossec E et al. Retrospective analysis of neonatal data in a monocentric cohort of 170 newborns of polydrug-using mothers, Ile-de-France, 1999-2008. Arch Pediatr. 2013, vol 20 n°2, p.146-55.
Lelong N, Kaminski M, Saurel-Cubizolles MJ et al. Postpartum return to smoking among usual smokers who quit during pregnancy. Eur J Public Health. 2001 ; 11 (3) : 334-9.
Lelong N., Blondel B., Kaminski M. Évolution de la consommation de tabac des femmes pendant la grossesse en France de 1972 à 2003. Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction, 2011, vol. 40, no 1 : p. 42-49.
Litt R, Joseph A, Gale R. Six year neurodevelopmental follow-up of very low birthweight children. Isr J Med Sci 1995 ; 31 (5) : 303-8.
Little J, Cardy A, Arslan MT et al. Smoking and orofacial clefts: a United Kingdom-based case-control study. Cleft Palate Craniofac J 2004 ; 41 (4) :381-6.
Little M, Shah R, Verneulen MJ et al. Adverse perinatal outcomes associated with homelessness and substance use in pregnancy. CMAJ 2005 ; 173 (6) :615-8.
Liu J, Leung PW, McCauley L et al. Mother's environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and externalizing behavior problems in children. Neurotoxicology 2013; 34:167-74.
Malet L, de Chazeron I, Llorca PM et al. Alcohol consumption during pregnancy: a urge to increase prevention and screening. Eur J Epidemiol 2006 ; 21(10) :787-8.
Malik S, Cleves MA, Honein MA et al. Maternal smoking and congenital heart defects. Pediatrics 2008 ; 121 (4) :e810-6.
Manich A, Velasco M, Joya X et al. [Validity of a maternal alcohol consumption questionnaire in detecting prenatal exposure]. [Article in Spanish]. An Pediatr (Barc) 2012; 76(6): 324-8.
Marchei E, Pellegrini M, Pacifici R et al. Quantification of Delta9-tetrahydrocannabinol and its major metabolites in meconium by gas chromatographic-mass spectrometric assay: assay validation and preliminary results of the "meconium project". Ther Drug Monit. 2006 ; 28 (5) : 700-6. Erratum in : Ther Drug Monit. 2007 ; 29 (4) : 459.
Mårdby AC, Lupattelli A, Hensing G et al. Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study. Women Birth. 2017 Jan 19. pii: S1871-5192(17)30005-7. doi: 10.1016/j.wombi.2017.01.003. [Epub ahead of print]
Markussen Linnet K, Obel C, Bonde E et al. Cigarette smoking during pregnancy and hyperactive-distractible preschooler's: a follow-up study. Acta Paediatr 2006 ; 95 (6) : 694-700.
Martin C, Grabot D, Auriacombe M et al. Descriptive studies of the use of the Addiction Severity Index. Encephale. 1996 ; 22(5): 359-63.
May PA, Fiorentino D, Coriale G et al. Prevalence of children with severe fetal alcohol spectrum disorders in communities near Rome, Italy: new estimated rates are higher than previous estimates. Int J Environ Res Public Health. 2011 ; 8(6):2331-51.
McLellan AT, Kushner H, Metzger D et al. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. J. Subst. Abuse Treat. 1992; 9(3): 199-213.
Míguez MC, Pereira B, Figueiredo B. Tobacco consumption and spontaneous quitting at the first trimester of pregnancy. Addict Behav. 2017 ; 64:111-117.
Mitsuhiro SS, Chalem E, Barros MC et al. Prevalence of cocaine and marijuana use in the last trimester of adolescent pregnancy: socio-demographic, psychosocial and behavioral characteristics. Addict Behav 2007 ; 32 (2) : 392-7.
Miyazaki Y, Hayashi K, Imazeki S. Smoking cessation in pregnancy: psychosocial interventions and patient-focused perspectives. Int J Womens Health. 2015 ; 21;7:415-27.
Monshouser K, Huizink AC, Harakeh Z et al. Prenatal smoking exposure and the risk of behavioral problems and substance use in adolescence : the TRAILS study. Eur Addict Res 2011 ; 17(6) :342-50.
Moore C, Negrusz A, Lewis D. Determination of drugs of abuse in meconium. J. Chromatogr B Biomed Sci Appl. 1998 ; 713 : 137-146.
Morini L et al. Population baseline of meconium ethyl glucuronide and ethyl sulfate concentrations in newborns of nondrinking women in 2 mediterranean cohorts. Ther. Drug Monit 2010 : Mar 23 [Epub ahead of print].
Murphy DJ, Mullaly A, Cleary BJ et al. Behavioural change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes-a prospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2013 vol 16, p.13-8.

Neuman A, Hohmann C, Orsini N 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 ; 186(10) :1037-43.
Niemelä. Biomarkers in alcoholism. Clin. Chim. Acta. 2007 ; 377 : 39-49.
O'Callaghan FV, O'Callaghan M, Najman JM et al. Prediction of adolescent smoking from family and social risk factors at 5 years, and maternal smoking in pregnancy and at 5 and 14 years. Addiction 2006 ; 101 (2) :282-90.
Oh S, Reingle Gonzalez JM, Salas-Wright CP et al. Prevalence and correlates of alcohol and tobacco use among pregnant women in the United States: Evidence from the NSDUH 2005-2014. Prev Med. 2017; 97:93-99.
Okubo H, Miyake Y, Tanaka K et al. Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. Nutr Res. 2015 ;35(4):309-16.
O'Leary CM, Bower C. Guidelines for pregnancy: what's an acceptable risk, and how is the evidence (finally) shaping up? Drug Alcohol Rev. 2012 ;31(2):170-83.
Ong KK, Preece MA, Emmett PM et al. ALSPAC Study Team. Size at birth and early childhood growth in relation to maternal smoking, parity and infant breast-feeding: longitudinal birth cohort study and analysis. Pediatr Res 2002 ; 52 (6) : 863-7.
Oskarsdottir GN, Sigurdsson H, Gudmundsson KG. Smoking during pregnancy: A population-based study. Scand J Public Health. 2017 ;45(1):10-15
Ostrea EM Jr, Brady M, Gause S et al. Drug screening of newborns by meconium analysis: a large-scale, prospective, epidemiologic study. Pediatrics. 1992 ; 89 (1) : 107-13.
Ostrea EM Jr, Knapp DK, Tannenbaum L et al. Estimates of illicit drug use during pregnancy by maternal interview, hair analysis, and meconium analysis. J Pediatr. 2001 ; 138 (3) : 344-8.
Pichini S, Garcia-Algar O. In utero exposure to smoking and newborn neurobehavior: how to assess neonatal withdrawal syndrome? Ther Drug Monit 2006 ; 28 (3) :288-90.
Pichini S, Puig C, Zuccaro P et al. Assessment of exposure to opiates and cocaine during pregnancy in a Mediterranean city: preliminary results of the "Meconium Project". Forensic Sci Int 2005 ; 153 (1) : 59-65.
Pichini ., Marchei E, Vagnarelli F et al. Assessment of prenatal exposure to ethanol by meconium analysis: results of an Italian multicenter study. Alcohol Clin Exp Res 2012; 36(3): 417-24.
Płotka J, Narkowicz S, Polkowska Z et al. Effects of addictive substances during pregnancy and infancy and their analysis in biological materials. Rev Environ Contam Toxicol 2014; 227:55-77.
Popova S, Lange S, Probst C et al. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Glob Health. 2017 ;5(3):e290-e299.
Putnam-Hornstein E, Prindle JJ, Leventhal JM. Prenatal Substance Exposure and Reporting of Child Maltreatment by Race and Ethnicity. Pediatrics. 2016 ;138(3).
Rantakallio P, Laara E, Koiranen M. A 28 year follow up of mortality among women who smoked during pregnancy. BMJ 1995 ; 311 (7003) : 477-80.
Reynaud M, Schwan R. Diagnostics des addictions aux substances. Rev Prat 2003 ; 53 : 1304-14.
Reynaud M, Traité d'addictologie, Flammarion, 2006
Rinck D et al. 2007. Combinations of carbohydrate-deficient transferrin, mean corpuscular erythrocyte volume, gamma-glutamyltransferase, homocysteine and folate increase the significance of biological markers in alcohol dependent patients. Drug Alcohol. Depend 89 : 60-5.

Ristimaa J, Gergov M, Pelander A et al. Broad-spectrum drug screening of meconium by liquid chromatography with tandem mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. Anal. Bioanal. Chem. 2010 ; 398(2): 925-35.
Rydell M, Cnattingus S, Granath F et al. Prenatal exposure to tobacco and future nicotine dependence : population-based cohort study. Br J Psychiatry 2012 ; 200(3) :202-9.
Sanvisens A, Robert N, Hernández JM et al. Alcohol Consumption during Pregnancy: Analysis of Two Direct Metabolites of Ethanol in Meconium. 2016; 17(3) : 417.
Sauvanaud F, Lamy S, Hashimoto E et al. Marqueurs biologiques de l'alcoolisme: consensus émis par le Groupe de Travail intitulé « marqueurs biologiques » de la Fédération Mondiale des Sociétés de Psychiatrie Biologique (World Federation of Societies of Biological Psychiatry). Alcoologie et Addictologie. 2014 ; 36 (3) : 207-224

Schoendorf KC, Kiely JL. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy. Pediatrics 1992 ; 90 (6) :905-8.
Scragg RK, Mitchell EA, Ford RP et al. Maternal cannabis use in the sudden death syndrome. Acta Paediatr 2001 ; 90 (1) :57-60.
Sengpiel V, Elind E, Bacelis J et al. . Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. BMC Med. 2013 ; 19:11-42.
Shankaran S, Das A, Bauer CR et al. Association between patterns of maternal substance use and infant birth weight, length, and head circumference. Pediatrics 2004 ; 114 (2) : e226-34.
Sherif NA, Kamel SM, Al-Ashkar OS et al. Detection of cotinine in neonate meconium as a marker for nicotine exposure in utero. East Mediterr Health J. 2004 ; 10 : 96-105.
Smedberg J, Lupattelli A, Mårdby AC et al. The relationship between maternal depression and smoking cessation during pregnancy--a cross-sectional study of pregnant women from 15 European countries. Arch Womens Ment Health. 2015 ;18(1):73-84.
Timmermans SH, Mommers M, Gubbels JS et al. Maternal smoking during pregnancy and childhood overweight and fat distribution : the KOALA Birth Cohort Study. Pediatr Obes 2013 jan 30
Torfs CP, Velie EM, Oechsli FW et al. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy, and lifestyle risk factors. Teratology. 1994 ;50(1):44-53.
Tsinisizeli N, Sotiroudis G, Xenakis A et al. Determination of nicotine and cotinine in meconium from Greek neonates and correlation with birth weight and gestational age at birth. Chemosphere 2015 ; 119:1200-07.
Vaughn AJ, Carzoli RP, Sanchez-Ramos L et al. Community-wide estimation of illicit drug use in delivering women: prevalence, demographics, and associated risk factors. Obstet Gynecol. 1993 ;82(1):92-6.
Vuijk P, Van Lier PA, Huizink AC et al. Prenatal smoking predicts non-responsiveness to an intervention targeting attention-deficit/hyperactivity symptoms in elementary schoolchildren. J Child Psychol Psychiatry 2006 ; 47 (9) :891-901.
Wakschlag LS, Pickett KE, Cook E et al. Maternal smoking during pregnancy and severe antisocial behaviour in offspring: a review. Am J Public Health 2002; 92:967-74.
Wang L, Mamudu HM, Wu T. The impact of maternal prenatal smoking on the development of childhood overweignht in school-aged children. Pediatr Obes 2012 [in press].
Weinmann W, Schaefer P, Thierauf A et al. Confirmatory analysis of ethylglucuronide in urine by liquid-chromatography/electrospray ioniztion/tandem mass spectrometry according to forensic guidelines. J. Am. Soc. MAss. Spectrom. 2004; 15: 188-93.
Wendell AD. Overview and epidemiology of substance abuse in pregnancy. Clin Obstet Gynecol. 2013;56(1):91-6.
Whitty JE, Dombrowski MP, Martier SS, Subramanian MG, Sokol RJ. 1997. Cord blood carbohydrate-deficient transferrin levels are markedly higher than marternal. J Matern Fetal Med 6 : 45-8.
Willford JA, Richardson GA, Leech SL et al. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. Alcohol Clin Exp Res 2004 ; 28 (3) : 497-507.
Williamson S, Jackson L, Skeoch C et al. Determination of the prevalence of drug misuse by meconium analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2006 ; 91 (4) : F291-2.
Wright T.E., 2015. Biochemical Screening for in utero Drug Exposure. Drug Metab Lett. 9(2), 65-71.
Wurst FM, Dresen S, Allen JP, Wiesbeck G, Graf M, Weinmann W. 2006. Ethylsulphate : a direct ethanol metabolite reflecting recent alcohol consumption. Addiction. 101: 204-11.
Zammit S, Thomas K, Thompson A et al. Maternal tobacco, cannabis and alcohol use during pregnancy and risk of adolescent psychotic symptoms in offspring. Br J Psychiatry 2009 ; 195(4) :294-300.
Zelner I, Shor S, Lynn H, Roukema H, Lum L, Eisinga K, Koren G. Neonatal screening for prenatal alcohol exposure: assessment of voluntary maternal participation in an open meconium screening program. Alcohol. 2012 May;46(3):269-76
Zilberman M.L., Tavares H., Blume S.B., el- Guebaly N. Substance use disorders: sex differences and psychiatric comorbidities. Canadian journal of psychiatry, 2003, vol. 48, no 1 : p. 5-13.

RESUME DE LA THESE

Introduction : Les études internationales déjà réalisées montrent que la consommation d'alcool, de tabac et de cannabis pendant la grossesse peut entraîner des conséquences graves sur la grossesse, le nouveau-né et à plus long terme, sur l'enfant. Les chiffres de prévalence de ces consommations sont souvent sous évalués en France comme dans le monde. Cette étude est la première étude de prévalence en France où on a réalisé un couplage entre les données déclaratives par la mère et les dosages toxicologiques dans le méconium du nouveau-né.

Objectifs de l'étude : (1) Etablir la prévalence de la consommation de tabac, d'alcool et de cannabis chez la femme enceinte en couplant des dosages biologiques (cotinine, marqueur du tabac ; 11-nor- Δ9-carboxy-tétrahydrocannabinol (THC-COOH), marqueur du cannabis et Ethyl Glucuronide (EtG), marqueur de l'alcool) chez le nouveau-né (méconium) avec les données de l'interrogatoire chez la mère réalisé notamment avec l'Addiction Severity Index (ASI, questionnaire validé), (2) réaliser les concordances entre résultats biologiques et questionnaires chez la mère, (3) évaluer les facteurs de risques de consommation d'alcool, de tabac et de cannabis, (4) évaluer le profil des femmes qui poursuivent la consommation de tabac après la découverte de la grossesse.

Matériel et méthodes : L'étude s'est déroulée sur 2 périodes consécutives en 2010 et en 2011 dans les trois maternités de Rouen (Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, hôpital public ; Le Belvédère, clinique privée ; Mathilde, clinique privée). Des enquêteurs ont été chargés de faire passer des questionnaires dont l'ASI à toutes les jeunes accouchées. Les analyses toxicologiques ont été réalisées dans les laboratoires de Lille et de Limoges.

Résultats : 993 accouchements ont eu lieu pendant la période d'inclusion. 724 mères ont été incluses et 645 méconium ont été collectés ; 94% des femmes ont accepté de participer à l'étude. La prévalence de la consommation de tabac est rapportée par 21.2% des femmes pendant la grossesse versus 30.1% avant la grossesse, l'alcool par 15.4% pendant la grossesse versus 57.2% avant la grossesse et le cannabis par 1.0% pendant la grossesse versus 2.9% avant la grossesse. La détection de la cotinine est fortement corrélée à la consommation déclarée de tabac pendant le troisième trimestre (valeur Kappa : 0,79). En outre, la détection dans le méconium semble plus précise dans la prédiction des conséquences néonatales de l'exposition prénatale au tabac comparativement à la déclaration de la mère (au niveau de la taille et du périmètre crânien notamment). En revanche, nous avons trouvé une concordance plus faible entre les interviews de la mère pendant le troisième trimestre et les résultats toxicologiques dans le méconium pour l'EtG et le THC-COOH (valeur Kappa : 0.025 et 0.33 respectivement). En ce qui concerne les analyses multivariées : le fait d'avoir fait des études supérieures diminue le risque de consommer du tabac pendant la grossesse. Le risque est également diminué lorsque la grossesse est désirée. Le risque est augmenté lorsque le conjoint consomme du tabac et lorsque la femme dit avoir eu des antécédents dépressifs. De la même façon, la femme a plus de risque de poursuivre le tabac pendant la grossesse si son conjoint fume et il est diminué si elle a fait des études supérieures. Le fait d'avoir eu des périodes importantes pendant lesquelles il y a eu des conflits avec le partenaire de vie ou avec un parent proche augmente le risque de consommer de l'alcool pendant la grossesse. Ce risque est également augmenté lorsque la femme a été traitée avant la grossesse pour des problèmes psychologiques ou émotionnels. Nous n'avons pas trouvé de facteurs protecteurs pour la consommation d'alcool. L'analyse multivariée n'a pas pu être réalisée pour le cannabis au vu du manque de puissance.

Conclusion : Les campagnes de prévention devraient être renforcées même dans les familles ayant un statut socioéconomique élevé. Une mauvaise concordance entre le déclaratif et les dosages dans le méconium a été retrouvée surtout pour l'alcool chez les plus fortes consommatrices.