



HAL
open science

Fumée de tabac et impacts du Cadmium et du monoxyde de carbone sur le développement foeto-placentaire

Conchita Gomez

► To cite this version:

Conchita Gomez. Fumée de tabac et impacts du Cadmium et du monoxyde de carbone sur le développement foeto-placentaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2022. Français. NNT : 2022LIMO0069 . tel-03879705

HAL Id: tel-03879705

<https://theses.hal.science/tel-03879705>

Submitted on 30 Nov 2022

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.

Thèse de doctorat

Université de Limoges

ED 615 - Sciences Biologiques et Santé (SBS)

IPPRIT-UMR INSERM – CHU 1248

Thèse pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Limoges

Recherche Clinique, Innovation Technologie et Thérapeutique, Santé Publique

Présentée et soutenue par

Conchita GOMEZ-DELCROIX

Le 22 septembre 2022

Fumées de tabac et impacts du Cadmium et du monoxyde de carbone sur le développement foeto-placentaire

Thèse dirigée par Pr Yves AUBARD – Pr Pierre MARQUET – Pr Tristan GAUTHIER

JURY :

Président du jury

M. Dominique DALLAY, Professeur Emérite des Universités, Université de Bordeaux

Rapporteurs

M. Philippe DERUELLE, Professeur des Universités, Université de Strasbourg

M. Damien SUBTIL, Professeur des Universités, Université de Lille 2

Examineurs

M. Yves AUBARD, Professeur des Universités, Université de Limoges

M. Tristan GAUTHIER, Professeur des Universités, Université de Limoges

M. Pierre MARQUET, Professeur des Universités, Université de Limoges

J'ai appris que la voie du progrès n'était ni rapide ni facile
Marie CURIE

La seule limite à la hauteur de vos réalisations est la portée de vos rêves et votre volonté de travailler dur pour les réaliser

Michelle OBAMA

Remerciements

Il me serait très difficile de remercier tout le monde car c'est grâce à de nombreuses personnes que j'ai pu mener cette thèse à son terme.

Je voudrais tout d'abord remercier très sincèrement mes Directeurs de thèse pour toute leurs aide, disponibilité et leurs précieux conseils.

Mes remerciements au Professeur Yves AUBARD

Professeur des Universités en Gynécologie-Obstétrique

Responsable de service

Chef de Pôle de l'Hôpital de la Mère et de l'Enfant

CHU de Limoges

Mes remerciements au Professeur Pierre MARQUET

Professeur des Universités de Pharmacologie Médicale

Chef de service de toxicologie, pharmacologie

INSERM U128

CHU de Limoges

Mes remerciements au Professeur Tristan GAUTHIER

Professeur des Universités en Gynécologie-Obstétrique

Praticien Hospitalier Hôpital Mère et de l'Enfant

CHU de Limoges

Remerciements aux membres du Jury

Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur Emérite des universités en Gynécologie Obstétrique

Université de Bordeaux

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse

Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE

Professeur des Universités en Gynécologie Obstétrique

Université de Strasbourg

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse

Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Professeur des Universités en Gynécologie Obstétrique

Université Lille II

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse

Je suis également profondément reconnaissante aux membres du Jury pour avoir évalué ce travail et y apporter leurs critiques et suggestions.

Remerciements à Yves pour ton aide et ton amitié, pour ton accueil, toutes nos discussions au déjeuner...toujours disponible... ta patience pour tes réponses à mes questions, tes précieux conseils.

Et le plaisir de pouvoir lire ton œuvre « la Saga des Limousins » du tome 1 au tome 19. Et de nous avoir fait connaître Limoges

Sincères remerciements

Remerciements à Pierre pour ton aide et ton amitié, pour ton accueil, pour toutes nos discussions au déjeuner ou dans ton bureau...toujours disponible ta patience pour tes relectures et réponses à mes questions, tes précieux conseils.

Sincères remerciements

Remerciements à Tristan pour ton aide et ton amitié, pour ton accueil, pour toutes les discussions au déjeuner ou dans le bureau d' Yves merci pour la relecture de l'article et réponses à mes questions, tes précieux conseils.

Sincères remerciements

Je remercie l'équipe de Direction de l'école Doctorale Biologie, Chimie, Santé de Limoges

Madame la Pre Mireille VERDIER,
Directrice, MCU-HDR, Inserm U1308-CAPTUR

Je vous remercie pour votre confiance

Monsieur le Pr Vincent CHALEIX,
Directeur Adjoint, PU, UR 22722-PEIRENE

Je vous remercie pour votre confiance

Madame Fanny ESCURE
Assistant Gestionnaire de l'école Doctorale de Limoges

Je vous remercie pour votre implication

Je remercie l'ensemble des doctorants de l'ED 615 Sciences Biologiques et Santé
Remerciements pour nos échanges et critiques constructives

Je remercie tout particulièrement le **Dr Florence BOSSELUT** et **Mr Loïc MARAIS** Chef de projet DRI pour leur aide dans la constitution du projet de recherche, pour leur rigueur, leurs conseils et disponibilité.

Je remercie l'équipe du Pr Yves AUBARD, Hôpital Mère-Enfant

Remerciement à Madame le Dr Véronique AUBARD, Praticien hospitalier, Hôpital de la Mère et de l'Enfant

Remerciements aux Médecins gynécologues-obstétriciens du service de gynécologie-obstétrique, Hôpital de la Mère et de l'Enfant

Remerciements à Madame Françoise VILLEFAYAUD, Sage-Femme cadre supérieur et Mme Lisa MORIN, sage-femme, très impliquées dans le démarrage de l'étude TCAFE,

Remerciements à Madame Anne Le PICHOUX, Sage-femme Coordinatrice en maïeutique

Remerciements à Madame Sophie MARTINEZ, Sage-Femme Coordinatrice

Remerciements à toutes les Sages-Femmes qui ont participé, en consultation de suivi de grossesse ou en salles de naissance au renseignement des données cliniques et/ou à la réalisation de la mesure du CO expiré et/ou aux prélèvements de sang maternel et/ou du cordon, et/ou du placenta,

Mes remerciements à toute l'équipe du **Pr Pierre MARQUET** pour l'accompagnement dans l'étude T-CAFE et la réalisation des analyses biologiques.

Remerciements à Mr Souleiman EL BALKHI, Praticien Hospitalier, Pharmacologie, Ph. D.

Responsable Toxicologie analytique environnementale et santé au travail

Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance

CHU de Limoges

Remerciements à Mme la Dre Caroline MONCHAUD, Responsable méthodologiste

Remerciements à Monsieur Alexandre GARNIER, Data Manager, de l'Unité de recherche clinique en pharmacologie-Toxicologie-Unité-INSERM U1248, pour son concours si déterminant pour la réussite de l'étude TCAFE,

Remerciements à Mme Daisy ROUSSEAU et Mr Pierre BOUTET, attachés de recherche clinique au CHU de Limoges,

Remerciements à tous les membres de l'équipe du service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges,

Mes remerciements à **Mme Christine LEROY**, sage-femme cadre supérieur, au **Dr Pierre MARQUIS, Chef de service** au Centre Hospitalier d'Arras,

Mes remerciements à **Mme Claire TRAVERS**, sage-femme, au **Dr Dung NGUYEN, Chef de service** au Centre Hospitalier de Châteaudun,

Mes remerciements au **Dr Alain HENRY**, Chef de service de gynécologie-obstétrique au Centre Hospitalier de Neufchâteau.

Mes remerciements tout particulièrement au **Dr Amal Jamee SHAHWAN** pour nos échanges lors de nos séminaires thématiques et pour ton aide et ton amitié même si plusieurs milliers de kilomètres nous séparent.

Mes remerciements au **Dr Daniel COUVREUR**, pour ses conseils et son soutien

Mes remerciements à **Malika LENEUVE-DOLORES**, Ph D, sage-femme échographe, Dre en Santé Publique en Guyane Française pour ses conseils et encouragements.

Mes remerciements à **Sandrine FAATAU-ITCHNER**, sage-femme coordinatrice en Polynésie,

Mes remerciements à **Marie-Agnès POULAIN**, Sage-Femme directrice de l'école de Sages-Femmes et à son équipe enseignante au CHU d'Amiens pour leurs encouragements et soutiens depuis de nombreuses années.

Mes remerciements à **Madame Christine ISOLAT**, ancienne rédactrice en chef des Dossiers de l'Obstétrique, pour ses encouragements et soutiens depuis de nombreuses années.

Mes remerciements à **Marie-Chantal BLANCHARD**, coordonnateur en maïeutique au CHU d'Amiens,

Mes remerciements à **Frédérique TEURNIER**, présidente d'honneur du Collège National des Sages-Femmes,

Mes remerciements à **Marie-Cécile MOULINIER**, Vice-Présidente au Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes,

Mes remerciements à **Chantal BIRMAN**, Sage-Femme libérale à Paris

Mes remerciements à **Catherine FOULHY**, Sage-Femme Coordinatrice à la retraite à Clermont-Ferrand,

Mes remerciements à **Marie-Josée KELLER**, ancienne présidente du Conseil National de l'Ordre des Sages-Femmes pour son écoute bienveillante, pour ses encouragements et soutiens depuis de nombreuses années.

Mes remerciements aux **sages-femmes tabacologues** de l'Association Nationale des Sages-Femmes tabacologues et Addictologues Françaises

Mes remerciements à mes amies de l'île de la Réunion, de Guyane, de Polynésie,

Je remercie aussi celles et ceux qui me sont chers. Leur attentions, encouragements, confiance et soutien qui m'ont toujours accompagné :

Mes remerciements à **Michel-Henri**, mon mari pour ton amour et tes encouragements de chaque instant.

Remerciements à ma Maman **Maria de la Concepción VALLS UBEIRA veuve GOMEZ**.

Mes remerciements à ma sœur jumelle **Isabelle**, à ma nièce **Stéphanie**, à mon beau-frère **Daniel** pour leurs affections indéfectibles, leurs encouragements de chaque instant.

Mes remerciements à **Carole DEBRA**, mon amie de toujours pour son soutien et son affection indéfectible.

Mes remerciements à mes frères **Carlos, Manuel, Gabriel** ainsi que leurs épouses pour leurs encouragements et leur affection indéfectible.

Mes remerciements à mes nièces et neveux pour nos discussions et leurs encouragements.

Mes remerciements à mes tantes, oncles, cousines, cousins, d'Espagne, d'Argentine, des Pays Bas pour leur esprit de famille et leurs encouragements.

Mes remerciements à **Céline DELCROIX**, pour son soutien et encouragements

Mes remerciements à **Margueritte-Marie DEMAGNY**, pour son soutien et encouragements.

Mes remerciements à **Jean-Marc et Jeanne-Marie DELCROIX**, leurs soutiens et encouragements.

Mes remerciements à **Marie-Laure et Philippe BAVIERE**, leurs soutiens et encouragements.

Mes remerciements à **Liévin et Chantal DELCROIX**, leurs soutiens et encouragements.

Minella and Mark, Stefano, Nancy,

My dear friends

I have just finished this thesis, not without difficulty. Whatever the result, the important thing is to go to the end.

I thank you for your friendship, for our evenings, for our discussions, our games of scrabble and our walks at the beach.

Mes remerciements à **Christelle DUBOCAGE**, médecin addictologue pour nos échanges il y a plus de vingt ans au DIU de tabacologie à Kremlin-Bicêtre, et aujourd'hui pour nos idées de constructions de parcours de soins intégrant l'addictologie au service des patient(e)s.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	24
Chapitre I. Etat des connaissances	26
I.1. Complications du tabagisme pendant la grossesse.....	26
I.1.1. Fausse couche précoce (FCP)	26
I.1.2. Grossesse extra-utérine et tabac.....	27
I.1.3. Placenta praevia.....	28
I.1.4. Hématome rétro-placentaire	28
I.1.5. Prééclampsie.....	28
I.1.6. Accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes	29
I.1.7. Accouchement prématuré et tabagisme passif	30
I.2. Effets délétères sur l'enfant à naître.....	30
I.2.1. Malformations.....	30
I.2.2. Mort foetale in utero.....	31
I.2.3. Tabagisme et poids de naissance	32
I.2.4. Retard de croissance intra utérin (RCIU)	34
I.2.5. Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel	34
I.2.6. Risque de paralysie cérébrale et tabagisme passif	34
I.2.7. Mort subite du nourrisson	34
I.2.8. Allaitement maternel et tabagisme.....	35
I.3. Plantes et fumées de tabac.....	36
I.3.1. La culture de tabac : une production mondiale	36
I.3.2. Le tabac plante accumulatrice d'éléments métaux traces.....	37
I.3.3. De la préparation du tabac à la fabrication d'une cigarette	38
I.3.4. La combustion d'une cigarette.....	38
I.3.5. Les différents types de fumée produits	40
I.3.5.1. Le courant primaire	40
I.3.5.2. La fumée expirée	40
I.3.5.3. Le courant secondaire.....	40
I.3.5.4. Le courant tertiaire	40
I.3.5.5. Principaux composés de la fumée de tabac	41
I.4. Les marqueurs du tabagisme.....	42
I.4.1. Modifications biologiques chez la femme enceinte	42
I.4.2. Les biomarqueurs spécifiques du tabagisme.....	42
I.4.3. Les biomarqueurs non spécifiques du tabagisme	42
I.4.3.1. Les thiocyanates	42
I.4.3.2. Le monoxyde de carbone (CO) et la carboxyhémoglobine foetale (HbCO).....	43
I.5. Effets de l'exposition in utero du cadmium sur le placenta et le fœtus.....	44
I.5.1. Introduction	44
I.5.2. Méthode	46
I.5.3. Résultats	48
I.5.3.1. Cadmium urinaire maternel et caractéristiques néonatales	49
I.5.3.2. Cadmium dans le sang maternel et caractéristiques néonatales	54
I.5.3.3. Cadmium dans le sang et l'urine maternels et dans le sang du cordon	56
I.5.3.4. Concentrations du Cd dans le placenta.....	59
I.5.3.5. Concentrations du Cd dans les phanères cornés	60

I.5.3.6. Physiopathologie du Cd sur le développement embryo-foetal.....	60
I.5.3.6.1. Cadmium et létalité de l'embryon.....	60
I.5.3.6.2. Cadmium et tératogénicité chez l'embryon animal.....	61
I.5.3.6.3. Cadmium et anomalies de l'expression des gènes embryonnaires.....	62
I.5.3.6.4. Cadmium et toxicité sur le placenta humain.....	63
I.5.3.6.5. Effets de l'exposition au Cd sur l'expression des gènes placentaires.....	64
I.5.3.6.6. Inhibition de l'expression du TGF β (Transforming Growth Factor β).....	64
I.5.3.6.7. Le Cd induit l'apoptose des cellules placentaires.....	65
I.5.3.6.8. Cadmium et anémie pergravidique.....	65
I.5.5. Conclusion.....	69
Chapitre II. Etude ancillaire de l'étude T-CAFE : exposition foeto-placentaire au Cadmium et au monoxyde de carbone (CO).....	70
II.1. Introduction.....	70
II.2. Matériel et méthode.....	70
II.3. Critères d'inclusion.....	71
II.3.1. Critères d'inclusion « femmes enceintes fumeuses » (FEF).....	71
II.3.2. Critères inclusion « femmes enceintes non-fumeuses » (FEnF).....	71
II.4. Critères de non-inclusion.....	71
II.4.1. Critères de non- inclusion femmes enceintes fumeuses (FEF).....	71
II.5. Randomisation (uniquement les femmes enceintes fumeuses).....	72
II.6. Collecte des données.....	72
II.7. Prélèvements.....	73
II.7.1. Prélèvement de sang total de la mère.....	73
II.7.2. Prélèvement du sang du cordon artériel ou veineux.....	74
II.7.3. Prélèvement placentaire.....	74
II.8. Critères de jugement.....	74
II.8.1. Critère de jugement principal.....	74
II.8.2. Critères de jugement secondaires.....	74
II.9. Méthode d'analyse des prélèvements.....	75
II.10. Analyse statistique.....	76
II.11. Recrutement.....	76
II.11.1. Flow chart de l'étude T-CAFE.....	77
II.12. Analyses descriptives.....	77
II.12.1. Population d'analyse.....	78
II.12.2. Analyse du critère de jugement principal.....	78
II.12.3. Analyse des critères de jugement secondaires.....	79
II.12.3.1. Statut tabagique de la patiente.....	79
II.12.3.2. Critères d'exposition.....	79
II.12.3.2.1. Exposition maternelle.....	79
II.12.3.2.2. Exposition foetale.....	79
II.12.3.2.3. Autres toxiques.....	79
II.12.3.3. Critères cliniques (objectifs 1b, 2b,3b).....	80
II.12.3.3.1. Complications de la grossesse ou de la délivrance.....	80
II.12.3.3.2. Caractéristiques cliniques du nouveau-né.....	80
II.12.3.3.3. Intention d'allaiter.....	80
II.12.3.3.4. Taux de CO expiré.....	80
II.12.3.3.5. Déterminants potentiel de l'arrêt du tabac.....	80
II.1. Résultats.....	81

II.1.1. Caractéristiques de notre population	81
II.1.2. Comparaison des concentrations placentaires de cadmium	85
II.1.2.1. Comparaison des concentrations placentaires de cadmium.....	85
II.1.2.2. Covariables de la concentration placentaire de Cadmium analysées	88
II.1.2.3. Corrélation cadmium placentaire au CO et nombre de cigarettes à l'inclusion	88
II.1.2.4. Corrélation du taux de CO dans l'air expiré à l'accouchement	91
II.2. Discussion	93
II.2.1. Points forts et limites	95
II.3. Conclusion	96
Chapitre III. Etude II – Retard de croissance fœtale, faible poids de naissance, naissance prématurée : effets du tabagisme actif ou passif évalués par le CO expiré maternel à l'accouchement, impacts de l'arrêt du tabac à différents trimestres.	97
III.1. Introduction	98
III.2. Méthode.....	100
III.2.1. Critères d'inclusion	101
III.2.2. Critères d'exclusion	101
III.2.3. Critères de jugement	101
III.2.3.1. Critère de jugement principal	101
III.2.3.2. Critères de jugement secondaires.....	101
III.2.4. Mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré.....	102
III.2.5. Statut tabagique autodéclaré	102
III.2.6. Valeur seuil pour le CO expiré	103
III.2.7. Technique de mesure du CO exhalé	104
III.2.8. Identification des vulnérabilités psychosociales	104
III.2.9. Les données recueillies	105
III.2.10. Covariables mesurées.....	106
III.2.11. Limite de poids individuel.....	106
III.2.12. Analyse statistique.....	107
III.3. Résultats.....	107
III.4. Discussion	114
III.4.1. Effets de l'arrêt du tabac.....	114
III.4.2. Effets du tabagisme passif.....	115
III.4.3. Points forts et limites de l'étude	117
III.5. Conclusion	118
III.6. Autres informations	118
III.6.1. Source de financement.....	118
III.6.2. Remerciements	118
III.6.3. Déclaration d'intérêts	119
Chapitre IV. Discussion générale	120
Discussion Générale.....	120
IV.1. Caractéristiques de nos deux populations	121
IV.2. Nombre de cigarettes fumées par jour : marqueur déclaratif.....	121
IV.3. Monoxyde de carbone expiré comme biomarqueur	122
IV.4. Carboxyhémoglobine (HbCO) au cordon	123
IV.5. Cadmium	123
IV.6. Tabagisme actif et poids de naissance	125

IV.7. Tabagisme passif et poids de naissance	127
IV.8. Tabagisme actif et/ou passif et prématurité	127
IV.9. Tabagisme et allaitement maternel.....	129
IV.10. Points forts et limites.....	129
Conclusion et perspectives.....	131
Références bibliographiques	133
Annexes 1 : Article publié Tob. Induc.Dis. 2022 ;20 (August) :	152

Table des illustrations

Figure 1 : Phytoextraction et piégeage du Cd dans les feuilles de tabac (3)	37
Figure 2 : La <i>Nicotiana rustica</i> et la <i>Nicotiana tabacum</i>	37
Figure 3 : Processus de combustion d'une cigarette	40
Figure 4 : Sélection des articles selon la méthode PRISMA (144).....	48
Figure 5 : Flow chart des femmes enceintes participantes à l'étude T-CAFE	77
Figure 6 : Comparaison des concentrations placentaires de cadmium entre les groupes de l'étude .	86
Figure 7 : Concentration Cd placentaire versus taux de CO dans l'air expiré à l'inclusion	90
Figure 8 : Corrélation Cd placentaire versus nombre de cigarettes déclaré à l'inclusion.....	90
Figure 9 : Régression linéaire Cd placentaire et le poids du placenta.....	90
Figure 10 : Flowchart de l'étude Tabac Grossesse Vulnérabilité	100

Table des tableaux

Tableau 1 : Tabac et fausse couche précoce (FCP).....	26
Tableau 2 : Lien causal entre le tabac et la GEU.....	27
Tableau 3 : Accouchement prématuré et tabagisme actif maternel	29
Tableau 4 : Accouchement prématuré et tabagisme passif	30
Tableau 5 : Tabagisme actif et/ou passif et risque d'anomalie congénitales	31
Tableau 6 : Tabagisme maternel actif et réduction du poids de naissance	32
Tableau 7 : Tabagisme maternel actif/passif et faible poids de naissance (< 2500 g).....	33
Tableau 8 : Tabagisme passif et réduction du poids de naissance	33
Tableau 9 : Températures de la zone de combustion	39
Tableau 10 : Composition des principaux composés de la fumée de tabac	41
Tableau 11 : Score EPICES(205).....	73
Tableau 12 : Différents temps de l'étude T-CAFE : pré-inclusion et visites	75
Tableau 13 : Caractéristiques des femmes enceintes fumeuses et non fumeuses	81
Tableau 14 : Caractéristiques des FEF contrôle, FEF CO et FEnF.....	82
Tableau 15 : Caractéristiques des nouveau-nés de l'étude T-CAFE.....	84
Tableau 16 : Description des concentrations placentaires de cadmium dans chaque groupe	85
Tableau 17 : Comparaison des concentrations placentaires de cadmium entre les groupes	87
Tableau 18 : Covariables de la concentration placentaire de Cadmium analysées.....	88
Tableau 19 : Régressions linéaires entre Cd placentaire et covariables	89
Tableau 20 : Les covariables testées	91
Tableau 21 : Régressions linéaires entre le CO expiré dans l'air et les covariables.....	92
Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques maternelles	108
Tableau 23 : Caractéristiques néonatales, modes d'accouchement et statut tabagique maternel	110
Tableau 24 : Caractéristiques maternelles selon le RCIU < aux 10 ^e et 5 ^e percentiles.....	111
Tableau 25 : Régression logistique sur le RCIU selon le statut tabagique	112
Tableau 26 : Stat tabagique, nombre de cigarettes fumées par jour, score d'APGAR et prématurité selon le taux de CO expiré < ou ≥ 3 ppm.....	113

Liste des abréviations

AAS : Spectrométrie d'absorption atomique

ADN : Acide désoxyribonucléique

ANSFTAF : Association Nationale des Sages-Femmes tabacologues

APPRI : Association Périnatalité Prévention Recherche Information

ARN messenger : Acide Ribonucléique messenger

ATP-binding : Adénosine Triphosphate - binding

ATSDR : Agency for Toxic Substances and Disease Registry

AUDIPOG : Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie

As : Arsenic

Be : Beryllium

BCO : Breath Carbon Monoxyde

Ca : Calcium

CaBP : Calcium binding protein

Cd : Cadmium

Cd-Cl₂ : Chlorure de Cadmium

CdMT1 et CdMT2 : transporteur MT1 et MT2 du Cadmium

Cd-O : cadmium provenant des ongles

Cd-S : Cadmium sanguin

Cd-U : Cadmium urinaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CO : Monoxyde de carbone

COV : composés organiques volatiles

Cr : Créatinine

CSI : Commission Scientifique Indépendante

Cu : Cuivre

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CO : Monoxyde de carbone

CONTAM PANEL : Panel on contaminants in the Food Chain

DMR : Méthylation différentielle Régulatrice

DNMT : DNA Méthyl transférase

EDEN : Etudes Déterminants pré et post natals du développement et de la santé de l'enfant

EFSA : European Food Safety Authority

EMT : Élément Métallique Trace
ENP : Enquête Nationale Périnatale
FCP : Fausse Couche Précoce
Fe : Fer
FEF : Femme enceinte fumeuse
FEnF : Femme enceinte non fumeuse
FGR : Fetal Growth Restriction
FIV : Fécondation in vitro
GLUTS : Glucose transporteur
GEU : Grossesse Extra-Utérine
HBC : Healthy Baby cohorte
HbCO : Carboxyhémoglobine
HME : Hôpital de la mère et de l'enfant
HRP : Hématome rétro-placentaire
IARC : International Agency for Research
IC : Intervalle de confiance
ICP-MS : Spectrophotométrie de masse d'absorption atomique couplée
IFREMER : Institut Français de Recherche pour l'Exploitation de la Mer
IMC : Indice de masse corporelle
IP : Indice Pondéral
IUGR : Intrauterine Growth Restriction
IVG : Interruption Volontaire de grossesse
MECPP : Mono-2-Ethyl-5-Carboxypentyl-1 Phtalate
MFIU : Mort fœtale in utero
Mn : Manganèse
Mo : Molybdène
MT1 et 2 : Méthionéines 1 et 2
Ni : Nickel
NR3C1 : Récepteurs glucocorticoïdes placentaires
NN : Nouveau-né
O-Cd : Concentration de Cadmium dans les phanères
OGDPC : Organisme gestionnaire du développement professionnel continu
OGG1 : oxoguanine DNA glycosylase
ORa : Odd Ratio ajusté

PAG : Petit pour l'âge gestationnel
PC : Périmètre crânien
Pb : Plomb
PCDHA-C1 : Protocadherin Alpha Subfamily C,1
PEG3 : Protéine exprimée du gène 3
PCF Transférase : Proton-coupled folate transporter
PCNA : prolifération cell nuclear antigen
PLAGL1 : Protéine qui est codée par le gène PLAGL1
PMI : Protection Maternelle et Infantile
ppm (particules par million de particules).
PN : Poids de naissance
RBP6 : Rétinoblastome binding protein 6
RCIU : Retard de croissance intra utérin
RPM : rupture prématuré des membranes
RRa : risque relatif ajusté
SA : Semaine d'aménorrhée
Sb : antimoine
Sn : Etain
S-Cd : Cadmium sanguin
Se : Sélénium
SLC : Transporteurs Soluté Carrier
TECAFE : Tabac Conduites addictives et femme enceinte
TGV : Tabac Grossesse et Vulnérabilité
TGF β : Transforming Growth Factor β
TID : Tabac Induced Diseases
U-Cd : Concentration urinaire de Cadmium
Zn : Zinc

Introduction

Le tabagisme est une épidémie qui représente chaque année 8 millions de décès mondialement (1). Parmi ces 8 millions de morts, 7 millions sont fumeurs quotidiens ou des ex-fumeurs et 1,2 millions de décès sont liés au tabagisme passif. Mondialement, il y aurait 250 millions de femmes fumeuses. En Europe, le tabagisme des jeunes femmes devient alarmant (1).

Le Baromètre de Santé publique France (2), montre qu'en 2016 la prévalence globale du tabagisme dans la population française est de 29,4%, celle des hommes est de 33,0% et 26,0% chez les femmes. En France entre 2017 et 2019, s'amorce une baisse de la prévalence du tabagisme quotidien au sein de la population, elle passe de 29,4% à 24%. Sur cette même période, la prévalence du tabagisme journalier chez les femmes est toujours en dessous de celle des hommes : en 2017, celle-ci est de 24,2% versus 29,8 % chez les hommes ; en 2018 celle-ci est de 22,9 % versus 28,2 % chez les hommes et enfin en 2019 celle-ci est de 20,7% versus 27,5% chez les hommes (2).

Nous constatons une baisse du tabagisme féminin journalier aussi entre 2016 et 2019. Cependant, les résultats du Baromètre de Santé Publique France durant cette période sont à moduler lorsque nous observons les prévalences élevées du tabagisme quotidien chez les femmes jusqu'à 44 ans. En effet, la prévalence du tabagisme journalier parmi les 18-24 ans est de 27,0% versus 36,5% chez les hommes ; parmi les 25-34 ans, celle-ci est de 23,8 % versus 36,2 % chez les hommes et enfin pour les 35-44 ans, celle-ci est de 24,0% versus 32,2% chez les hommes (2). En 2021, la France a un taux de fécondité de 1,83, tout en ayant une prévalence du tabagisme pendant la grossesse la plus élevée (3). En 2016, les résultats de l'enquête nationale périnatale (ENP) indiquent que la proportion de fumeuses au dernier trimestre de la grossesse est l'une des plus élevées de l'Europe, 17,1% (4).

Nous savons que le tabagisme a un impact sur la fertilité des femmes et des couples (5). Les tabagismes féminin et masculin sont les premiers facteurs évitables de risque d'infertilité (6). L'étude de Klonoff-Cohen et al., montre un risque multiplié par 2 chez la femme fumeuse ou le couple fumeur de non réussite de la fécondation in vitro (FIV) (RR : 2.00 IC 95 %, 1,01-3,96), ou quand la femme est seule fumeuse (RR : 2,50, IC 95% 1,38-4,55) (7).

Des études européennes indiquaient que le temps de conception était rallongé de 9 mois et plus selon l'intensité du tabagisme quotidien (8). Étant donné l'âge moyen de conception au premier enfant qui est de 30,9 ans, la femme fumeuse qui débute sa première grossesse a déjà installé une dépendance à la cigarette longue de plus 15 ans et a été soumise à une longue exposition aux fumées de tabac.

Selon la conférence de consensus « grossesse et tabac » avec ses recommandations d'octobre 2004 (9), la prévalence du tabagisme pendant la grossesse reste élevée malgré les risques pour la femme, le fœtus et le couple bien connus (9).

La femme fumeuse qui débute une grossesse est confrontée à une double dépendance pharmacologique à la nicotine et psycho-comportementale, ce qui rend difficile l'arrêt du tabac pendant la grossesse.

L'idée reçue que la diminution du nombre de cigarettes entraînerait une diminution du risque d'exposition aux 7000 corps toxiques de la fumée de tabac est trompeuse. La plupart des femmes enceintes fumeuses qui connaissent la nocivité du tabagisme actif réduisent leur consommation spontanément à 5 cigarettes par jour. Ce faisant elles concrétisent l'adage « *il vaut mieux fumer cinq cigarettes par jour que d'être stressée quand on est enceinte* ».

L'objectif de ce travail de recherche est d'étudier, parmi les 7000 composés de la fumée de tabac, les effets de deux composés de la fumée de tabac, le cadmium (Cd) et le monoxyde de carbone (CO) sur la grossesse, le placenta et le poids de naissance.

L'objectif principal de notre premier travail de recherche à partir de l'étude T-CAFE est de mesurer l'exposition au Cd liée à la fumée de tabac dans le sang maternel, du cordon et le placenta au moment de l'accouchement. Il s'agit de montrer s'il existe une corrélation entre les concentrations de Cd dans le sang maternel, du cordon, dans le placenta et le CO expiré ainsi que les caractéristiques néonatales. Les objectifs secondaires étaient de comparer les concentrations de Cd des femmes enceintes fumeuses aux concentrations des femmes non fumeuses ainsi qu'aux femmes fumeuses ayant arrêté à l'accouchement. La mesure du CO expiré associée au déclaratif permettra de distinguer les femmes fumeuses des non fumeuses

L'objectif principal de notre second travail de recherche à partir de l'étude Tabac Grossesse Vulnérabilité (TGV) est d'évaluer l'effet d'un arrêt précoce du tabagisme maternel pendant la grossesse sur l'incidence du retard de croissance intra-utérin (RCIU) et d'autres complications comme prééclampsie, diabète gestationnel et prématurité. Ce premier travail a fait l'objet d'un premier article - *Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth : effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters, dont la publication a été acceptée dans la revue Tobacco Induced Disease (TID)*.

Chapitre I. Etat des connaissances

Ce premier chapitre vise à décrire les conséquences toxiques du tabagisme actif et passif pendant la grossesse.

I.1. Complications du tabagisme pendant la grossesse

I.1.1. Fausse couche précoce (FCP)

La fausse couche est définie par un arrêt spontané de la grossesse avant la 22^e semaine d'aménorrhée (SA) ce qui correspond à la date de viabilité fœtale. Elle est dite précoce quand elle survient avant la 14^e SA (10).

Le risque de FCP est multiplié par trois chez les fumeuses (11). En effet, on sait que ce risque varie en fonction de l'importance de l'intoxication tabagique. Une étude suédoise récente ayant inclus les données génétiques de 259 142 femmes (randomisation mendélienne) a montré que fumer en cours de grossesse augmente de 30% le risque d'avortement spontané OR à 1,3 IC 95% : 1,25-1,37 (12).

La plupart des études publiées depuis 1994 ont retrouvé une corrélation positive entre tabagisme actif ou passif et la survenue de la fausse couche précoce avec une relation dose-effet retrouvée dans plusieurs études (tableau 1). Le rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT de 2020 sur les fausses couches précoces a conclu que le tabagisme pergravidique est associé à un risque augmenté de FCP (NP2) (10).

Tableau 1 : Tabac et fausse couche précoce (FCP)

	Type études	Population		OR	IC 95%
Dominguez-Rojas et al., 1994 (11)	Cohorte	169	711	3,4 ⁽¹⁾	1,7-6,9
Chatenoud et al., 1998 (13)	Prospective	782	1543	1,4	1,0-2,1
Ness et al., 1999 (14)	Cas contrôle	400	570	1,8*	1,3-2,6
Mishra et al., 2000 (15)	Longitudinale	14779		2,0	1,5-2,8
Nielsen et al., 2006 (16)	Cas contrôle	343	1578	1,20*	1,04-1,39
George et al., 2006 (17)	Cas contrôle	463	864	2,11 1,67‡	1,36 -3,27 1,17-2,38
Blohm et al., 2008 (18)	Prospective	108	887	1,8	1,1-2,9
Waylen et al., 2009 ⁽²⁾ (19)	Méta-analyse	211	1688	2,65	1,33-5,30
Pineles et al., 2014 (20)	Méta-analyse	n=50 études		1,23	1,16-1,30
		n=25 études		1,32*	1,21-1,44
		n=17 études ⁽⁴⁾		1,11**	0,95-1,31
Hyland et al., 2015 (21) TA	Cohorte	80 762		1,16	1,08-1,26
Cohain et al., 2017 (22) TA	Rétrospective	35 862	237 735	1,27**	1,15-1,40

OR : odd ratio ; * OR ajusté ; IC : intervalle de confiance ; **RR : risque relatif.

(1) : ≥11 cigarettes/jour ; (2) : Méta-analyse après PMA ; (3) tabagisme spécialement défini ;

(4) : tabagisme passif ; ‡ ORa femmes exposées au tabagisme passif

I.1.2. Grossesse extra-utérine et tabac

Selon Coste J et al., 2004 (23) le nombre de grossesse extra-utérine (GEU) par an est de 100 pour 100 000 femmes (10). Un certain nombre d' études épidémiologiques ont trouvé un lien entre le tabagisme et la survenue d'une GEU. Le lien entre tabagisme et GEU a été démontré selon des études publiées avant 2004 avec une imputabilité attribué tabac d'environ 35 % (26). Cf. Tableau 2

Tableau 2 : Lien causal entre le tabac et la GEU

	GEU	Témoins	RR/OR* IC 95 %
Castles A. et al 1999 (24)	5 Méta-analyses		OR : 1,77 [1,31-2,22]
Bouyer J <i>et al</i> , 2003 (25)	803	1683	OR* : 1,7 [1,2-2,4] 1 à 9 cig/j OR : 3,1 [2,2 -4,3] 10 à 19 cig/j OR: 3,9 [2,6-5,9] > 20 cig/j
Coste J et al, 2004 (23)			
Karaer A <i>et al</i> , 2006	225	375	OR* : 1,7
Roelands J <i>et al</i> , 2009	2122	11 566	OR : 5,4 [4,6-6,3]
Waylen Al <i>et al</i> , 2009 (19)	Méta-analyse après PMA		OR : 15,69 [2,87-87,76]
Nawrot TS <i>et al</i> , 2013	Méta-analyse n=10 632		OR : 1,77 [1,31 – 2, 22]
Li C <i>et al</i> . 2014	49	30	OR : 1,68 [1,06 – 2, 67] si < 10 cig/j
	19	7	OR: 2,79 [1,17 – 6, 67] si > 10 cig/j si > 10 cig/j
	353	249	OR** : 1,72 [1,41 – 2, 10]
Moini A <i>et al</i> , 2014	83	340	OR : 1,70 [1,05 – 2, 85]
Hyland A <i>et al</i> , 2015 (21)	Enquête WHIOS* n= 80 762		OR : 1,43 [1,10 – 1, 86]
			OR ***: 1,61 [1,16 – 2, 24]
Gaskins A.J. et al, 2018 (26)	Cohorte n= 116 430 29 445 NF 41 327 F		RRa† : 1,73 [1,28-2,32] RRa‡ : 1,22 [0,97-1,55] RRa : 1,65 [0,92-2,93] Si 1 à 4 cig/j ou tabac RRa : 1,60 [0,98-2,63] Si tabagisme < 15 ans RRa : 1,61 [0,97-2,68] Si 5 à 14 cig/j RRa : 0,90 [0,60-1,33] Si sevrées depuis 10 ans

*WHIOS : Women's Health Initiative Observational Study ; OR** : en cas de tabagisme passif fréquent.

OR*** : en cas de tabagisme passif augmenté :durée >10 ans dans l'enfance et milieu professionnel ;
+ > 20 ans dans l'habitation

RR : Risque Relatif ; OR : Odd Ratio ; OR* : OR ajusté ; OR* : en cas de tabagisme passif.

RRa† : risque de GEU plus important chez les femmes avec tabagisme actif

RRa‡ : risque de GEU chez les femmes ayant arrêté de fumer

L'imputabilité au tabac du risque de GEU, estimée à environ 35%, est augmentée avec une relation dose-effet, et indépendamment d'autres facteurs (antécédents médico-chirurgicaux, autres toxiques). La relation causale a été confirmée dans le dernier rapport américain du département de la Santé de 2014 (27). L'étude Horne AW et al., 2014 (28) a montré que la cotinine, métabolite de la nicotine pouvait modifier le renouvellement des cellules épithéliales des trompes chez les fumeuses et avoir un impact sur la mobilité ciliaire de la trompe (10).

I.1.3. Placenta praevia

Dès 1999, une méta-analyse publiée avait montré que le tabagisme maternel augmentait de 58% (OR=1,58 ; 1,04-2,12) le risque de placenta praevia (29). Une autre méta-analyse publiée en 2017 rapporte un OR de 1,42 (1,30-1,54) pour le placenta praevia chez les femmes fumeuses (30).

I.1.4. Hématome rétro-placentaire

Une méta-analyse publiée en 2017 et ayant inclus 27 études (30), a confirmé les conclusions connues d'une précédente méta-analyse Castles A. et al 1999 (24) avec des OR comparables : OR brut =1,80 (1,75-1,85) ; après ajustement sur l'âge, la parité, l'IMC, les revenus, la profession, l'éducation) l'OR ajusté est de 1,69 (1,61-1,76).

I.1.5. Prééclampsie

Déjà une méta-analyse publiée en 1999 ayant inclus 5 études avait objectivé un OR à 0,51 (0,38-0,64) en faveur d'une réduction du risque de prééclampsie, associée au tabagisme actif maternel (29). Cette réduction du risque a été confirmée par une autre méta-analyse publiée en 2015 avec 17 études prospectives (31), (OR : 0,85 ; 0,73-0,99).

L'effet protecteur paradoxal du tabagisme sur la prééclampsie, parfaitement discuté par Boujenah J, 2020 (32) doit faire se souvenir que le risque de prééclampsie est à considérer globalement avec un effet délétère renforcé du tabac sur la réduction de la croissance fœtale avec risque de RCIU accru : (OR= 1,85 ; IC 95% : 1,55-2,20) (33).

I.1.6. Accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes

Dès 1999, la méta-analyse de Castles A et al. (29) avait observé que le tabagisme actif maternel augmentait de 81% (OR ajusté = 1,81 ; IC95% : 1,36-2,26) le risque de rupture prématurée des membranes (RPM) est de 125% (OR=2,25 ; IC 65% : 1,43-3,06) avec des critères diagnostiques explicites. Dès 2004, le rapport du Surgeon général avait confirmé une relation causale entre tabagisme maternel et accouchement prématuré avant 37 SA (34).

Même un faible niveau de tabagisme, (1 ou 2 cigarettes par jour), augmente le risque d'accouchement prématuré (35). Le tabagisme maternel actif augmente significativement le risque d'accouchement prématuré (Tableau 3).

Tableau 3 : Accouchement prématuré et tabagisme actif maternel

Auteurs	OR or ORa (95% IC)
Wang X <i>et al</i> , 2020 (36)	aOR : 1,6 (1,2-2,0)
Diguisto C <i>et al.</i> , 2020 (10)	aOR : 1.21 (1.19-1.24)
Soneji S <i>et al.</i> , 2019 (37)	
Arrêt du tabac au premier trimestre	
1 à 9 cig./j	OR : 1,16 (1,14-1,17)
10 à 19 cig./j	OR : 1,24 (1,22-1,26)
≥20 cig/jour	OR : 1,30 (1,28-1,33)
Arrêt du tabac au deuxième trimestre :	
1 à 9 cig./j	OR : 1,42 (1,39-1,44)
10 à 19 cig./j	OR : 1,50 (1,46-1,53)
≥20 cig/j	OR : 1,58 (1,53-1,63)
Lawder <i>et al.</i> , 2019 (38)	aOR : 1,41 (1,37-1,44)

Les études qui ont analysé le lien entre tabagisme passif et risque d'accouchement prématuré sont résumées dans le tableau 4.

I.1.7. Accouchement prématuré et tabagisme passif

Tableau 4 : Accouchement prématuré et tabagisme passif

Auteurs	aOR or OR (95% CI) or RR
Rajia <i>et al.</i> , 2020 (39) (Conjoint > 20 cig/j.	aOR*: 4,03 (1,2 -13,5)
Cui <i>et al.</i> , 2016 (40)	aOR* : 1,20 (1,07-1,34)
Qiu <i>et al.</i> , 2014 (41) -naissance très prématurée <32 SA	OR : 1,98 (1,41-2,76)
Leonardi Bee <i>et al.</i> , 2008 (42)	OR: 1,18 (1,03-1,35)
Jaakkola <i>et al.</i> , 2001 (43) Nicotine capillaire $\geq 4,0 \mu\text{g/g}$	aOR : 6,12 (1,31-28,70)

I.2. Effets délétères sur l'enfant à naître

I.2.1. Malformations

L'impact du tabagisme actif et/ou passif en relation avec certaines malformations spécifiques, en particulier les fentes labiopalatines ou les anomalies de fermeture du tube neural, a été bien documenté par plusieurs méta-analyses récentes (44) (45). (46), (47). Ces impacts délétères sont résumés dans le tableau 5 .

Concernant la difficile question des cardiopathies congénitales une large étude américaine très récente utilisant les données de la « *National Birth Defects Prevention Study* » a montré un lien fort entre tabagisme maternel et anomalies septales (OR : 1,5 ; IC 95% : 1,3-1,7), l'atrésie tricuspидienne (OR : 1,7. IC 95% : 1,1-2,1) avec augmentation du risque dose dépendante pour l'atrésie tricuspидienne (OR ajusté : 3,0 ; IC 95% : 1,5-6,1) chez les grandes fumeuses (≥ 15 cigarettes/jour). Parmi ces dernières, les mères ≥ 35 ans, avaient le risque d'anomalie septale, multiplié par 2,3 comparativement aux mères du même âge non-fumeuses (OR ajusté : 2,3 ; IC95% : 1,4-3,9) (48).

Tableau 5 : Tabagisme actif et/ou passif et risque d'anomalie congénitales
D'après MH Delcroix et C.Gomez - (49)

Anomalies congénitales	OR groupé [IC 95%]
Cardiopathies congénitales (Toutes confondues)	1,09 (1,02-1,17)
Cryptorchidie	1,13 (1,02-1,25)
Anomalies musculosquelettiques	1,16 (1,05-1,27)
Anomalies des extrémités	1,18 (0,99-1,25)
Anomalies de la face	1,19 (1,06-1,35)
Imperforation anale	1,20 (1,06-1,36)
Anomalies oculaires	1,25 (1,11-1,40)
Anomalies osseuses	1,26 (1,15-1,39)
Troubles gastro-intestinaux	1,27 (1,18-1,36)
Malposition des pieds	1,28 (1,10-1,47)
fentes labiopalatines	1,28 (1,20-1,35)
Craniosténose	1,33 (1,03-1,73)
Hernie	1,40 (1,23-1,59)
laparoschisis	1,50 (1,28-1,76)
Anomalie fermeture tube neural ⁽¹⁾	1,90 (1,56-2,31)
fente labiopalatine ⁽¹⁾	2,11 (1,54-2,89)

(1)

Tabagisme passif ; *OR ajusté.

I.2.2. Mort foetale in utero

Une grande étude publiée en 2000 avait montré une forte association entre tabagisme durant la grossesse et mort fœtale in utero (MFIU) avec un RR allant de 1,3 à 1,8 et un effet-dose (50). Une étude américaine publiée 10 ans plus tard a évalué la proportion de MFIU attribuable au tabagisme maternel entre 5 à 7% (51).

Dans une large étude suédoise publiée en 2010, pour les femmes fumant 1 à 9 cigarettes / jour et fumant > 10 cigarettes / jour, l'OR ajusté de MFIU était respectivement de 1,4 (1,2-1,7) et 2,4 (2,0-3,0) (52). Selon une méta-analyse de 2011, chez les mères fumeuses, le risque de MFIU est augmenté de 36% (OR=1,36, 1,27-1,46) (53) par rapport aux mères non fumeuses. La méta-analyse de Marufu et al., incluant 14 études avec comportant un ajustement sur au moins un facteur de confusion ; l'OR ajusté était retrouvé à 1,41 (IC 95% : 1,28-1,55) (54). Une revue générale récente sur les interventions susceptibles de prévenir la MFIU, Kim BV et al. ont retenu, parmi les facteurs de risque majeurs, le tabagisme maternel actif (55).

I.2.3. Tabagisme et poids de naissance

Les différentes études ayant objectivé la réduction du poids de naissance avec le tabac sont résumées dans le tableau 6. Dans une étude bien documentée, nous avons démontré que la diminution du poids de naissance était inversement proportionnelle au taux de CO expiré maternel (56). La méta-analyse de Quelhas et al., a montré un lien entre le tabagisme maternel et le risque augmenté de petit poids de naissance (< à 2500 g) : OR ajusté =1,95 (IC 95% : 1,76-2,16) et relation dose-effet (OR à 1,69 ; 1,59-1,79 pour 1 à 9 cigarettes fumées par jour ; OR à 2,53 ; 2,31-2,78 pour ≥ 10 cigarettes fumées par jour (57).

Tableau 6 : Tabagisme maternel actif et réduction du poids de naissance

Auteurs	Réduction moyenne du poids à la naissance
Brand JS <i>et al.</i> , 2019) (58)	
- Petites fumeuses	-144 g
- Moyennes fumeuses	-215 g
- Grandes	- 290 g
Sabra <i>et al.</i> , 2018 (59)	-555 g
Larsen S <i>et al.</i> , 2018 (60)	-262 g
Berlin I <i>et al.</i> , 2017 (61)	
- 1 à 4 cig/j	-228 g
- 5 à 9 cig/j	-251 g
- ≥10 cig /j	-262 g
Al-Sheyab NA <i>et al.</i> , 2016 (62)	
Tabac + chicha	-590 g
Chicha seule	-470 g
KO TJ <i>et al.</i> , 2014 (63)	
- 1-10 cig/j	-160 g
- 11-20 cig/j	-175 g
- >20 cig/j	-388 g
Meyer <i>et al.</i> , 2009 (64)	
- 1 à 10 cig/j	-657 g
- 11 à 20 cig/j	-677 g
- > 20 cig /j	-735 g
Ward <i>et al.</i> , 2007 (65)	
1 à 10 cig/j	-86 g
11 à 20 cig/j	-190 g
>20 cig /j	-275 g
Gomez C <i>et al.</i> , 2005* (56)	
COe* : 6 à 10 ppm**	-451 g
COe : 11 à 20 ppm	-709 g
COe > 20 ppm	-755 g
Surgeon General 's report, 2004(34)	-327 g

*En fonction du taux de CO expiré maternel à l'accouchement en ppm ;

*COe : monoxyde de carbone expiré ; ** : ppm : particules par million de particules d'air.

Le tableau 6 : résume le risque augmenté de faible poids de naissance en relation avec le tabagisme maternel

Tableau 7 : Tabagisme maternel actif/passif et faible poids de naissance (< 2500 g)

Auteurs	OR ou ORa (IC 95%)
Haight SC <i>et al.</i> , 2021	ORa: 1.8 (1.1-3.0)
Lamm S.H <i>et al.</i> , 2020	ORa: 2.36 (2.34-2.38)
Wang X <i>et al.</i> , 2020	ORa : 2,4 (1,8-2,9)
Quelhas D <i>et al.</i> , 2018	ORa 1,69 (1,59-1,79)
1 à 10 cig./jour	ORa 2,53 (2,31-2,78)
> 10 cig./jour	
Pereira PP <i>et al.</i> , 2017	OR: 2.00 (1,77-2,26)
Baba S <i>et al.</i> , 2013	
-Tabac en début de grossesse	ORa : 1,26 (1,09-1,46)
-Tabac toute la grossesse	ORa : 2,55 (2,43-2,67)
Newman M.G, <i>et al.</i> ,2009	
- Fumeuses avec prééclampsie	OR : 1,85, (95% CI : 1,55-2,20)

IC: intervalle confiance; OR: odds ratio; ORa : odds ratio ajusté

L'impact du tabagisme passif sur le risque augmenté de petit poids de naissance ou la réduction du poids de naissance est résumé dans le tableau 8.

Tableau 8 : Tabagisme passif et réduction du poids de naissance

Auteurs	OR/réduction du poids
Lu C <i>et al.</i> , 2020 (66)	
- Tabagisme passif seul	ORa: 2,17 (1,09-4,33)
- Tabagisme passif + pollution	ORa : 3,45 (1,27-9,39)
Norsa'adah B, Salimah O, 2014 (67)	
- Réduction de poids de naissance	153 g
- Petit poids de naissance	ORa: 2,60 (1,60-4,16)
Leonardi-Bee J <i>et al.</i> , 2008 (68)	
Réduction du poids de naissance	33 g (16-51 g)
Petit poids de naissance	OR : 1,32 (1,07-1,63)
Delcroix M., Gomez C.,2006 (69)	
- CO paternel expiré : 6 à 10 ppm*	-80 g
- CO paternel expiré : 11 à 20 ppm	-301 g
- CO paternel expiré : > 20 ppm	-350 g

**ORa : Odd Ratio ajusté

*: ppm : partie par million

I.2.4. Retard de croissance intra utérin (RCIU)

Pour le RCIU, le premier facteur de risque modifiable est l'arrêt précoce du tabac (70), (71). La période d'arrêt détermine le risque de petit poids pour l'âge gestationnel : OR =1,26(1,05-1,52) si arrêt au 1er trimestre ; OR=2,0 (1,60-2,50) si arrêt au 2^e trimestre ; OR=2,46 (2,28-2,67) si tabagisme poursuivi toute la grossesse (72).

I.2.5. Petit poids de naissance pour l'âge gestationnel

Le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PPAG)<10^e percentile lié au tabac est clairement dose-dépendant, dans une étude récente sur 10 260 392 naissances avec 9,9% n=1 004 291 de mères fumeuses, 10,5% (n=1.075 379) nouveau-nés étaient PPAG <10^e percentile. Globalement OR ajusté = 2,14 (2,12-2,15) si tabagisme toute la grossesse ; OR ajusté =1,92 (1,90-1,95) pour 1 à 4 cig/jour ; = 2,25 (2,22-2,27) pour 5 à 9 cig/j ; OR=2,61 (2,58-2,64) pour 10 à 19 cig/j ; = 2,86 (2,82-,91 pour >19cig/j (73).

I.2.6. Risque de paralysie cérébrale et tabagisme passif

Une large étude cas-témoins chinoise portant sur 5 067 dyades mère non exposée au tabagisme passif - enfant et 3 663 dyades mère exposée au tabagisme passif-enfant, a observé une augmentation dose-dépendante de 46% à 63% du risque de paralysie cérébrale : OR =1,46 ; IC 95% : 1,13-1,91 pour 1 à 4 jours d'exposition/semaine et OR =1,63 ; IC 95% : 1,22-2,01 pour 5 à 7 jours d'exposition/semaine après ajustement sur le mode d'accouchement et poids de naissance (74).

I.2.7. Mort subite du nourrisson

Une étude récente basée sur une grande cohorte ayant lié nouveau-nés / décès, a trouvé une relation linéaire de l'augmentation du risque de MSIN associée au tabagisme quotidien maternel. L'augmentation du risque est réduite pour les mères qui arrêtent ou réduisent leur tabagisme durant la grossesse comparativement à celles qui fument durant toute la grossesse (75). Un rapport de recherche très documenté a montré que l'exposition in utero au tabac combiné à l'alcool au-delà du premier trimestre, multiplie par près de 12, comparativement aux causes connues de décès, le risque de MSIN (RR ajusté = 11,79 ; IC 98% : 2,59-53,7) (76). Les nombreuses données épidémiologiques sont suffisantes pour déduire une relation causale entre tabagisme maternel durant la grossesse et risque de MSIN (77) (78).

I.2.8. Allaitement maternel et tabagisme

La fumée de tabac et/ou la nicotine réduit(sent) le taux de prolactine (79). En cas de tabagisme maternel, le retard ou la moins grande fréquence de mise au sein, la réticence du bébé à téter longtemps peuvent contribuer à perturber l'enchaînement des réactions endocrines à l'origine de la réduction de la production lactée (80), (81).

Les mères qui ont continué la cigarette durant la grossesse ou la reprennent après l'accouchement ont moins tendance à choisir l'allaitement maternel (82) et quand elles font ce choix, la production de lait est moins abondante et la durée de l'allaitement moins longue (83), (84), (80), (85), (86).

Le tabagisme impacte négativement la réussite et la poursuite de l'allaitement maternel par ses effets délétères indirects qui sont : faible soutien, tabagisme passif, intention d'allaiter prise tardivement, dépression, faible confiance en sa propre capacité à allaiter (87), (88), (89), (90). Les effets délétères du tabagisme passif sur l'allaitement maternel sont les mêmes que ceux du tabagisme actif (91), (85), (86). Pour favoriser l'allaitement maternel, les mesures de prise en charge de l'arrêt du tabac doivent être mobilisées et notamment la prescription des substituts nicotiques (92), (93).

Cette sous partie résume les conséquences médicales possibles d'une exposition au tabagisme actif et/ou passif durant la grossesse.

I.3. Plantes et fumées de tabac

Cette sous-partie a pour objectif de délimiter le sujet sur la fumée de tabac et ses composés. Tout d'abord, nous aborderons quelques éléments principaux de compréhension sur la plante de tabac, sur la préparation du tabac, les additifs du tabac avant la fabrication d'une cigarette. Nous expliquerons brièvement les processus chimiques lors de la combustion d'une cigarette, la composition de la fumée de tabac et ses principaux composés. Puis nous définirons les notions d'exposition et d'effets toxiques. Enfin nous terminerons par les marqueurs du tabagisme et puis nous expliquerons pourquoi nous avons choisi le CO expiré et le Cadmium comme marqueurs non spécifiques du tabac.

I.3.1. La culture de tabac : une production mondiale

Selon le site Planetoscope Conso Globe (94), la production mondiale de la plante de tabac est de plus de 12 tonnes par minute soit environ 18 000 tonnes par jour, plus de 6 millions de tonnes par an. Même si la culture de tabac se réalise sur les 5 continents, la Chine, en produisant plus de 2 millions de tonnes, est le premier producteur de tabac.

I.3.2. Le tabac plante accumulatrice d'éléments métaux traces

La plante de tabac appartient à la famille des 400 espèces végétales hyper accumulatrice d'éléments métaux traces (EMT) contenus dans la terre. Elle a la propriété d'accumuler et de piéger dans ses feuilles de tabac le Cadmium (Cd) qui est un élément métal trace (EMT) (95).

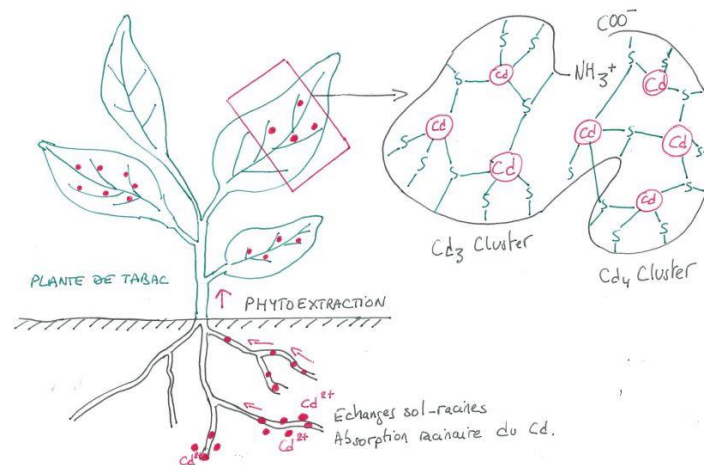


Figure 1 : Phytoextraction et piégeage du Cd dans les feuilles de tabac (3)

Il existe 1000 variétés différentes de plantes de tabac. Cette plante est de genre *Nicotiana* et de la famille des *Solanaceae*. La *Nicotiana tabacum* aux fleurs roses ou blanches peut contenir une teneur en nicotine jusqu'à 3%. La *Nicotiana Rustica* contient une teneur de 9 % en nicotine. La *Nicotiana Rustica* est surtout exploitée pour l'extraction de sa nicotine pour la fabrication des e-liquides de e-cigarettes.



Figure 2 : La *Nicotiana rustica* et la *Nicotiana tabacum*

I.3.3. De la préparation du tabac à la fabrication d'une cigarette

Le tabac contenu dans une cigarette provient d'un mélange de plusieurs variétés de plants de tabac après l'étape du séchage des feuilles. Dans le processus de fabrication d'une cigarette, l'ajout d'additifs est une étape primordiale pour la finalisation de la cigarette. Cet ajout d'additifs servira à renforcer ou atténuer des effets recherchés pour améliorer l'acceptabilité de la fumée de tabac, augmenter la dépendance à la nicotine chez le fumeur ou la fumeuse :

- Le menthol pour masquer le goût âcre de la fumée ;
- La nicotine afin d'augmenter la pharmacodépendance de celle-ci auprès des fumeurs ;
- L'ammoniac afin de maintenir le pH de la fumée de tabac proche de 7 ;
- et enfin la glycérine pour la tenue de la cigarette.

I.3.4. La combustion d'une cigarette

La combustion d'une cigarette provoque des réactions chimiques successives qui transforment les composés de la plante du tabac, du papier et du filtre de la cigarette. Les travaux de recherche de S. SCHRAMM en 2012 sur les fumées de tabac (96) ont bien décrit ces différents processus de transformation cf. Figure 2.

Nous décrivons 3 zones :

- **La zone de combustion** située à l'extrémité de la cigarette et pouvant atteindre une température de 700 à 950 °C ;
- **Une zone de pyrolyse** qui se situe entre le tabac non encore en combustion et la zone de combustion, pouvant atteindre 200 à 600°C permet de rompre les liaisons des molécules des composés du tabac, du papier à cigarette afin de libérer d'autres composés dans la fumée ; Elle produit les composés particuliers de la fumée de tabac et notamment le Cd. La pyrolyse des hétérocycles azotés tels que la nicotine et ses dérivés produisent « *pour une molécule donnée de 10 à 20 autres* » composés toxiques (97). Il se produit également une pyrolyse au sein de la cigarette en 3 réactions : la fragmentation de la cellulose ou hémicellulose, la dépolymérisation et la déshydrogénation. Selon l'élévation de la température, il se produit la production et le dégagement de nouveaux composés (96).
- **Une zone de condensation** : cette zone s'étend du filtre jusqu'à la limite de la pyrolyse. Une filtration et une entrée d'air sont augmentées dans cette zone par la présence de petits orifices d'aération situés tout autour du filtre afin d'améliorer et d'entretenir le rendement de la combustion de la cigarette par une augmentation du volume d'air.

Tableau 9 : Températures de la zone de combustion

Températures de la zone de combustion	Processus chimiques	Composés générés
600°C	Fragmentation	Carbonylés, hétérocycles oxygénés, acides
< 450°C	Dépolymérisation	Sucres sous forme anhydre
< 350 °C	Déshydratation et déshydrogénation	H ₂ , vapeur d'eau, charbon

d'après les travaux de recherche de S. SCHRAMM (96)

I.3.5. Les différents types de fumée produits

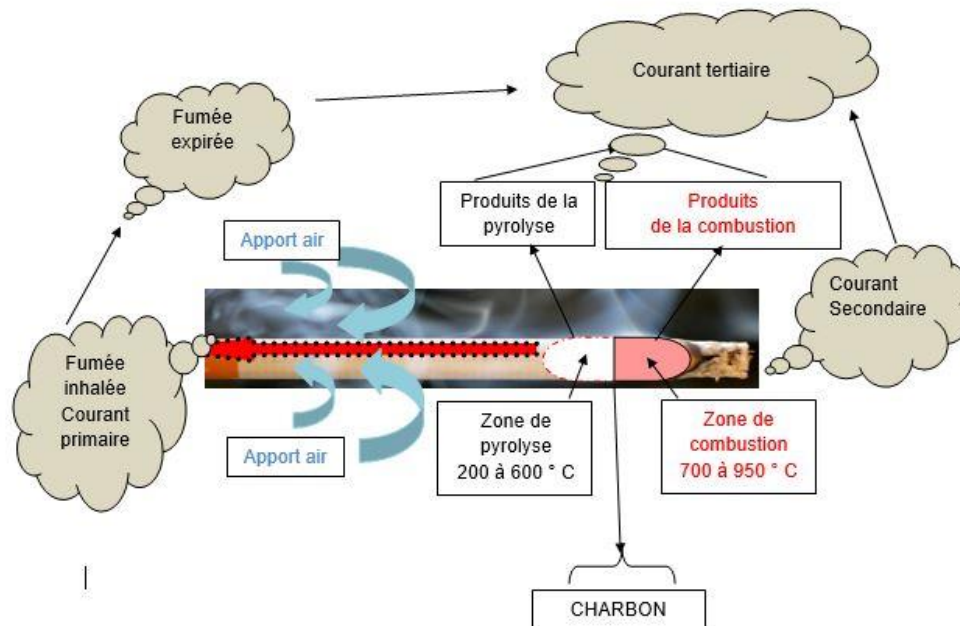


Figure 3 : Processus de combustion d'une cigarette

I.3.5.1. Le courant primaire

Le courant primaire ou principal correspond à la fumée inhalée par la fumeuse au cours d'une bouffée. Cette fumée naît dans la zone de combustion où la température est la plus élevée d'environ 700 à 950 °C.

I.3.5.2. La fumée expirée

Après l'inhalation d'une bouffée de fumée, celle-ci pénètre les voies respiratoires du fumeur pour être ensuite expirée.

I.3.5.3. Le courant secondaire

Ce type de fumée se dégage à l'extrémité de la cigarette entre deux bouffées. Le courant secondaire est entretenu par l'apport d'oxygène pour entretenir une combustion lente à une température plus faible. Il vient alimenter le courant tertiaire.

I.3.5.4. Le courant tertiaire

L'ensemble des fumées expirées, du courant secondaire et des produits de combustion et de pyrolyse constitue le courant tertiaire. Plusieurs études (96) ont montré que ces quatre types de fumée diffèrent par la nature de leurs composés chimiques qui se constituent à différents moments de la combustion et de la pyrolyse et à des concentrations différentes. Nous dénombrons plus de 2200 composés azotés représentant près de 30 % de l'ensemble des composés des fumées de tabac.

I.3.5.5. Principaux composés de la fumée de tabac

Tableau 10 : Composition des principaux composés de la fumée de tabac
 Dans les courants primaires et secondaires
 D'après Tabac et grossesse Que-sais-je, MH Delcroix 2017 (98)

	<i>Type De toxicité</i>	<i>Quantité Dans le courant principal par cigarette</i>	<i>Ratio courant secondaire / courant principal</i>
<i>Phase gazeuse</i>			
Monoxyde de carbone	Toxique	26,8-61mg	2,5-14,9
Benzène	Cancérogène	400-500µg	8-10
Formaldéhyde	Cancérogène	1 500µg	50
3-vinylpYridine	Suspect cancérogène	300-450 µg	24-34
Cyanide d'hydrogène	Toxique	14-110 g	0,06-0,4
Hydrazine	Suspect cancérogène	90 ng	3
Oxydes d'azote (NOx)	Toxique	500-2 000µg	3,7-12,8
N-nitrosodi-méthylamine	Suspect cancérogène	200-1 040ng	20-130
N-nitrosopyrrolidine	Suspect Cancérogène	30-390ng	6-120
<i>Phase particulaire</i>			
Goudrons	Cancérogène	14-30mg	1,1-15,7
Nicotine	Toxique	2,1-46mg	1,3-21
Phénol	Promoteur	70-250µg	1,3-3,0
Catéchol	Suspect cancérogène	58-290 µg	0,67-12,8
O-Toluidine	Cancérogène	3µg	18,7
2 - naphathylamine	Cancérogène	70ng	39
4 - aminobiphényl	Cancérogène	140ng	3,1
Ben (a) anthracène	Cancérogène	40-200ng	2-4
Benzo (a) pyrène	Cancérogène	40-70ng	2,5-20
Quinoléine	Cancérogène	15-20µg	8-11
N-nitrosornicotine	Suspect cancérogène	0,15-1,7µg	0,5-5,0
Nor nitrosocotinine	Suspect cancérogène	0,2-1,4µg	1,2-22
N-nitrosodiéthanolamine	Cancérogène	43ng	1,2
Cadmium	Cancérogène	15-20µg	7,2

Source : Dautzenberg B. *Rapport Le tabagisme passif*. La Doc Française, 2001(99) (100) (101) (102) (103)

Nous distinguons deux types d'aérosols de la fumée de tabac :

- La phase gazeuse contenant notamment jusqu'à 6 % de CO
- La phase particulaire qui contient des alcaloïdes : nicotine, anabasine, des composés cancérigènes ou suspectés d'être cancérigènes. Cf. Tableau 10.

I.4. Les marqueurs du tabagisme

Selon les travaux de Rodgman et al (102), les fumées de tabac contiennent plus de 7000 composés toxiques. Nous comprenons aisément l'impossibilité de mesurer l'exposition à ces 7000 composés de la fumée de tabac sur le fumeur actif pour une question de coût mais également de technicité et de faisabilité. Nous distinguons les biomarqueurs spécifiques et non spécifiques de l'exposition au tabagisme.

I.4.1. Modifications biologiques chez la femme enceinte

Le tabagisme chronique modifie les caractéristiques lipidiques et biologiques sanguines telles que : une élévation du taux de LDL cholestérol, une réduction du taux d'HDL et du taux de cholestérol, une hyperleucocytose, une élévation du taux de fibrinogène plasmatique (104)

I.4.2. Les biomarqueurs spécifiques du tabagisme

La nicotine est un alcaloïde, psychotrope, liposoluble qui se fixe très vite sur les récepteurs nicotiques. La nicotine et son principal métabolite la cotinine sont couramment utilisés pour déterminer le statut fumeur d'une personne (105). La nicotine est rapidement métabolisée in vivo en cotinine puis en trans-3'hydroxycotinine. Ces deux biomarqueurs diffèrent par la durée de leur demi-vie : 15 à 30 h pour la cotinine et seulement 2h pour la nicotine. Les caractéristiques de la cotinine en font un biomarqueur de choix à la fois pour sa fenêtre de détection plus longue et son recueil simple dans les urines. Les dosages de nicotine et de cotinine restent élevés et non remboursés par la sécurité sociale. Les alcaloïdes peuvent être recherchés dans la salive, le sang et les urines (104) (106).

I.4.3. Les biomarqueurs non spécifiques du tabagisme

Le monoxyde de carbone (CO), les thiocyanates puis le cadmium (Cd) sont des biomarqueurs non spécifiques (106)

I.4.3.1. Les thiocyanates

Les thiocyanates ont une durée de demi-vie de 10 jours. Ils sont dosés dans le sang, les urines et la salive par réaction colorimétrique. Il s'agit d'un biomarqueur non spécifique intéressant pour diagnostiquer un tabagisme récent ou valider la période d'abstinence. Le coût peu élevé rend intéressant ce biomarqueur.

I.4.3.2. Le monoxyde de carbone (CO) et la carboxyhémoglobine fœtale (HbCO)

Le CO, gaz de combustion incomplète, est en effet très toxique : il a la propriété physico-chimique de se fixer sur l'hémoglobine empêchant la fixation de l'oxygène (O₂) avec une affinité pour l'hémoglobine fœtale 450 fois plus élevée à celle de l'O₂ (104) (106). Le CO passe facilement la barrière foeto-placentaire. La décarboxylation fœtale est très lente ce qui induit des taux de carboxyhémoglobine fœtale plus élevés jusqu'à 15 % par rapport à ceux de la mère.

Les femmes enceintes qui fument exposent leur enfant à naître, au CO et au Cd. La réduction importante du nombre de cigarettes fumées par jour n'entraîne pas de diminution du CO inhalé. Sans substitution nicotinique, la fumeuse tirera plus « fort » sur sa cigarette pour obtenir une concentration de nicotine suffisante afin de supprimer ses signes de manque. Le phénomène d'auto-titration consiste à modifier sa façon de fumer pour obtenir la même concentration de nicotine qu'avant la réduction du nombre de cigarettes. Ce mécanisme survient lorsque la fumeuse diminue son nombre de cigarettes par jour ou lorsqu'elle est stressée (104) (106). C'est l'exposition au CO provenant de la combustion incomplète de tabac qui est responsable de la réduction importante de l'oxygénation du fœtus soit de manière continue ou discontinue (hypoxie chronique, hypoxie aiguë ou subaiguë (104) (106).

D'autre part, le tabagisme maternel (et ou paternel) expose l'enfant à naître, en plus du CO, à plusieurs milliers de substances toxiques parmi lesquelles plusieurs cancérigènes : acide cyanhydrique, benzène, benzopyrène, cadmium (Cd), formaldéhyde, goudrons, notamment (104) (106).

I.5. Effets de l'exposition in utero du cadmium sur le placenta et le fœtus

I.5.1. Introduction

Le tabagisme est considéré comme la première source d'exposition au Cadmium (Cd) chez le fumeur (101). Lors de la combustion du tabac, jusqu'à 20 % de la quantité de Cd peut-être libérée dans la fumée et inhalée par le fumeur, représentant un apport journalier de 0,5 à 4 µg selon la variété du tabac (108). Le tabac est une des quatre cents plantes hyper-accumulatrices d'éléments métalliques trace (EMT), dont le Cd (109). Le Cadmium se retrouve à l'état naturel dans l'écorce terrestre, et dans l'atmosphère par les retombées des gaz volcaniques (110).

Il est largement utilisé dans l'industrie pour le traitement des surfaces, la résistance à la corrosion (90%), la fabrication de pigments dans les peintures, les matières plastiques, la céramique, le textile (25%), les stabilisants (PVC), les accumulateurs (batteries Nickel-cadmium) (15%) et divers autres usages (alliages avec Bi, Sn et le Pb) (Jarüp et al 1998) (111).

Les sources artificielles de production de Cd sont l'extraction de minerais et la combustion des hydrocarbures (112). La pollution des aliments, de l'eau, des sols est provoquée d'une part, par l'absence de recyclage lors de son extraction des minerais dans l'environnement et d'autre part, par l'absence de recyclage des déchets contenant du Cd selon le Rapport de l'IFREMER n°16 de 1989)(112). Ce n'est qu'en 2002 qu'une directive européenne a limité l'utilisation du Cd dans les équipements électriques et électroniques (113), complétée par une directive sur le recyclage des déchets en 2008 (114). L'incorporation du Cd dans l'organisme chez l'homme est liée à son exposition professionnelle, alimentaire et principalement tabagique (115) (IARC monographs 100 – 1993) (116), avec une biodisponibilité différente selon la voie d'absorption : inférieure à 5% par voie orale (Li et al 2017) mais pouvant atteindre 90% par voie respiratoire (Jarüp et al 2002)(111). Plusieurs études ont montré que le Cd est toxique pour les reins, les poumons, les testicules et la prostate. Le Cd est classé depuis les années 90 comme une substance cancérigène de type I (116).

En 2009 le CONTAM Panel of the European Food Safety Authority (117) a établi un plafond maximum d'apports de 2,5µg/kg/semaine de Cd, et suggère que cette valeur peut très facilement être dépassée chez le fumeur (CONTAM Panel of the European Food Safety Authority) (117). La cigarette contient à elle seule, plus de 7000 composés toxiques, dont le Cd (118). 90 % du Cd inhalé par voie respiratoire est absorbé par les alvéoles pulmonaires (119)(120).

La distribution du Cd s'effectue par :

- voie sanguine par fixation sur l'hémoglobine (90 à 95%),
- puis le Cd se concentre dans le foie, le pancréas, le cortex rénal.

Dans le foie, il s'associe à d'autres atomes de Cd. Le Cd est toxique sous sa forme libre. Il se stocke dans le rein et est éliminé très lentement dans les selles et les urines, à raison de 0,002 mg/jour (Friberg et al, 1974)(121).

Les durées de demi-vie diffèrent selon le milieu biologique : demi-vie du Cd est de maximum de 128 j dans le sang ; dans les reins est de 10 à 15 ans ; la demi-vie du Cd stocké dans l'organisme chez l'homme se situe entre 10 à plus de 30 ans (122) (123).

Les effets toxiques du Cd (néphropathie tubulaire, ostéomalacie, anémie et cancers) ont bien été identifiés dans la population générale et chez les travailleurs de l'industrie (124) (125).

La femme enceinte qui fume quotidiennement ou occasionnellement s'expose à l'inhalation de Cd à chaque cigarette fumée. L'exposition prénatale au Cd durant la grossesse aurait des effets négatifs sur le développement et le fonctionnement du placenta, ainsi que sur le développement du fœtus (poids de naissance (PN), indice pondéral (IP), taille, périmètre crânien (PC)). Le poids de naissance est un indicateur important du développement fœtal (126). Un « *petit poids de naissance est défini comme un poids inférieur à 2500g* » (126) et constitue la principale cause de morbidité et de mortalité néonatales. En France, 8,9 % des nouveau-nés vivants en 2016 présentaient un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (Gaudineau et al)(127) (Ego et al)(126). Plusieurs études ont rapporté que les facteurs de risques de RCIU sont : diabète préexistant avec atteinte vasculaire (ORa : 5,7) (Kanda E, et al)(128), antécédent de nouveau-nés RCIU, (ORa : 4,4) (Cheng CJ, et al)(129), prééclampsie (ORa : 3,3) (Allen VM et al)(130), tabac(131) (ORa : 1,8 à 2,8) (Djelantik AA et al)(132) (Tsukamoto H, et al)(133), (Cheng CJ, et al)(129), alcool (ORa : 1,6 à 2,0) (Mills JL, et al)(134), hypertension artérielle (HTA) (ORa : 1,5 ; 2,2 ; 2,5) (Allen VM et al)(130), (Odibo AO, et al)(135) IMC < à 18,5 kg/m² (ORa : 1,5) (Han Z, et al)(136) ou > à 25 kg/m² (OR : 1,5) (Gardosi J)(137) et al, bas niveau socio-économique (ORa : 1,5) (Beard JR, et al)(138), âge maternel > à 35 ans (OR : 1,4) (Odibo AO, et al)(135). En 2016, la dernière enquête nationale périnatale (ENP) indiquait que 30 % des femmes fumaient avant la grossesse et 17,1 % continuaient de fumer jusqu'à l'accouchement (Blondel B et al 2017)(4)(139). Parmi les pays européens la France a la proportion de nouveau-nés exposés in utero au tabagisme maternel la plus élevée (Brailon et al 2010)(140) (Blondel et al 2012)(141) (Blondel et al 2019)(142). Cette proportion n'a pas diminué ces 6 dernières années (Blondel B et al 2019)(4). Le tabagisme maternel apparaît comme le plus important des facteurs de risques modifiables pour diminuer le RCIU (Delcroix M et al 2008)(143).

L'objectif de cette revue de la littérature est de préciser l'effet potentiel d'une exposition au Cd durant la grossesse sur le fonctionnement et le développement du placenta, la croissance du fœtus, les caractéristiques du nouveau-né, ainsi que sur l'exposition post-partum à travers le lait maternel.

I.5.2. Méthode

Les études ont été sélectionnées de 1978 à 2020, après recherche par mots-clés sur les bases de données suivantes : Medline, Pubmed, Embase, Scopus, ScienceDirect. Les mots-clés suivants ont été utilisés successivement ou combinés : « *Cadmium* », « *smoking* », « *dietary* », « *placenta* », « *embryonic development* », « *birth outcome* », « *pregnancy outcome* », « *birth weight* », « *small for gestational fetal growth* », « *IURG* » (*Intrauterine Growth Retardation*), « *Cadmium smoking* », « *maternal urinary* », « *cadmium blood* », « *umbilical cord blood* », « *cadmium urinary* », « *birth outcome* », « *environmental pollutants* », « *breastfeeding* », « *colostrum* ». Ces recherches ont été complétées par des recherches manuelles basées sur les références citées dans les articles identifiés. Seules les études publiées en langues française, anglaise ou espagnole ont été retenues. Les critères de sélection des articles reposent sur le type d'études (revue systématique, cohorte, transversale, prospective, rétrospective), avec avis favorable du Comité d'éthique local ou national selon la législation du pays.

Les articles sélectionnés devaient rapporter des données de concentrations urinaires ou sanguines, phanères cornés, placentaires (et autres éventuellement) de Cd, les techniques d'analyse utilisées, ainsi que des données cliniques telles que :

- les caractéristiques des femmes enceintes : âge, indice de masse corporelle en kg/m², données socio-démographiques, niveau d'éducation, statut tabagique (ancienne fumeuse, fumeuse, si arrêt du tabagisme présence d'un marqueur du tabagisme tels que le monoxyde de carbone, cotinine, anabasine), tabagisme passif, habitudes alimentaires ;
- les caractéristiques du nouveau-né : âge gestationnel, poids de naissance, taille, périmètre crânien, score d'Apgar
- les concentrations de cadmium dans les cheveux, les phanères cornés ou la salive à la naissance, le placenta (µg/g de placenta), le sang de cordon (µg/dL ou µg/L) ;

Dans chaque étude nous avons analysé la relation entre l'exposition au Cadmium, les concentrations de cadmium mesurées sur le sang et urines maternels ou sur le sang du cordon et les caractéristiques du nouveau-né. Pour l'interprétation des résultats nous avons tenu compte du milieu biologique prélevé, de la demi-vie connue du Cd et du seuil de détection du Cadmium dans ce milieu.

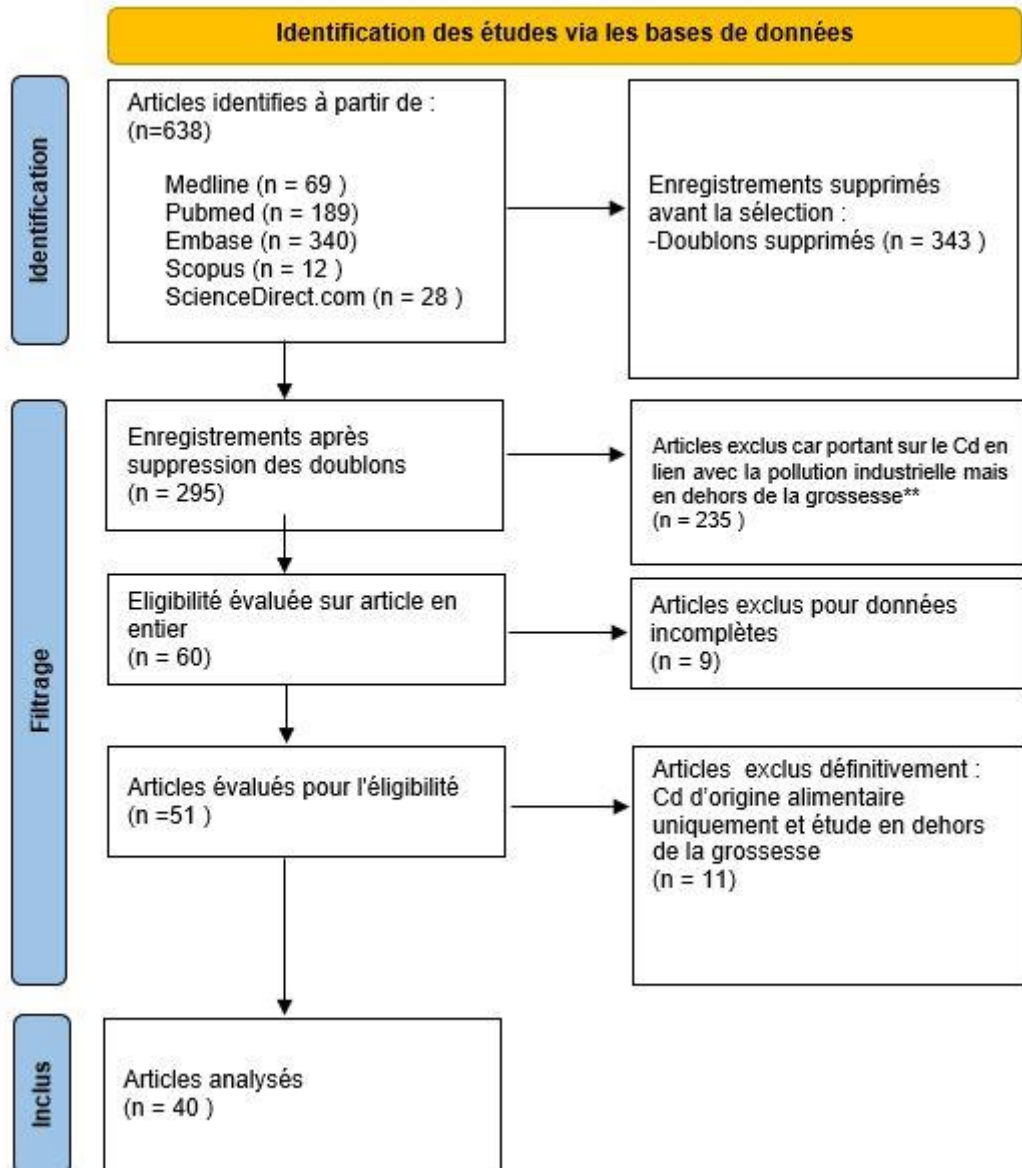


Figure 4 : Sélection des articles selon la méthode PRISMA (144)

I.5.3. Résultats

Les études qui ont été analysées étaient réalisées dans l'objectif d'une surveillance de la population ou pour approfondir les connaissances de l'impact du Cd sur la grossesse. Les objectifs des différentes études étaient de détecter et mesurer les concentrations de cadmium dans les urines, le sang maternel ou du cordon et/ou dans le placenta et de rechercher un impact sur les caractéristiques du nouveau-né (poids de naissance, taille, périmètre crânien). Un des objectifs était aussi d'évaluer la source de contamination du cadmium comme le tabagisme et/ou l'alimentation pendant la grossesse. D'autres études s'intéressaient plus spécifiquement à l'action du cadmium intra-cellulaire du placenta tels que : l'expression des

facteurs de croissance, des gènes placentaires et embryonnaires, la tératogénicité de l'embryon chez l'animal, la létalité de l'embryon.

I.5.3.1. Cadmium urinaire maternel et caractéristiques néonatales

Huit articles traitant les liens entre les concentrations urinaires de Cd chez la femme enceinte fumeuse ou non fumeuse (Cd-U) et les caractéristiques néonatales (soit toutes les caractéristiques ou au moins le poids de naissance (PN) ou le PN et/ou le périmètre crânien (PC)) ou le passage dans le lait maternel ont été sélectionnés.

Nishijo M. et al. (145) ont montré que, parmi 57 mères, 12 d'entre-elles avaient une concentration urinaire de Cd $\geq 2 \mu\text{g/gCr}$ (créatinine), mesurée par spectrophotométrie d'absorption atomique (AAS) ou par spectrométrie de masse par plasma induit (ICP-MS). Ces 12 femmes enceintes ont accouché plus précocement que les autres en moyenne, même après ajustement sur l'âge maternel, et le poids et la taille des nouveau-nés étaient significativement inférieurs à ceux des autres nouveau-nés : poids de naissance moyen de $2663 \pm 680\text{g}$ contre $3099 \pm 432\text{g}$ ($p < 0.01$) ; taille $47,2 \pm 3.6\text{cm}$ contre $49,2 \pm 2.6 \text{ cm}$ ($p < 0.05$) ; 5 nouveau-nés présentaient un petit poids de naissance $< 2500 \text{ g}$ ($p < 0,01$). Il ressort aussi des résultats une fréquence significativement plus élevée d'accouchement par césarienne dans le groupe Cd $\geq 2 \mu\text{g/gCr}$ ($p < 0.001$).

La concentration de Cd dans le lait maternel des mères ayant une concentration de cadmium urinaire (Cd-U) élevée était également significativement plus élevée que celle des autres mères, ce qui suggère une corrélation positive entre Cd-U et Cd retrouvé dans le lait maternel. De plus, dans cette étude l'âge gestationnel était significativement plus faible, 37,0 SA, dans le groupe avec Cd-U $\geq 2\mu\text{g/g}$ créatinine, que dans le groupe avec Cd-U $< 2\mu\text{g/gCr}$, à 39,1 SA ($p < 0,01$). Une régression multiple entre le Cd-U et les poids de naissance ou l'âge gestationnel, ajustée sur l'âge maternel, montrait une forte corrélation ($r=0,470$; $p < 0,001$).

Ces résultats montrent que l'augmentation du Cd urinaire maternel est liée à une diminution de l'âge gestationnel après ajustement sur l'âge maternel. Enfin, les auteurs suggèrent d'investiguer davantage l'effet de l'exposition au Cd sur l'accouchement prématuré. Il est à signaler que cette étude incluait seulement 6 fumeuses sur 45 dans le groupe Cd-U $\geq 2 \mu\text{g/g}$ Cr et seulement 2 fumeuses /12 dans le groupe Cd-U $< 2 \mu\text{g/g}$ Cr.

La relation significative entre les taux de Cd dans le lait et dans l'urine maternelle suggère l'existence d'un transfert materno-fœtal de Cd par le lait maternel. Selon les auteurs le tabagisme n'a pas impacté significativement la concentration de Cd dans le lait maternel, ce qui pourrait s'expliquer par le faible nombre de femmes enceintes fumeuses dans l'étude, dont

une partie a arrêté de fumer en début de grossesse : 2 femmes fumeuses dans le Cd \geq 2 $\mu\text{g/gCr}$ et 6 dans le groupe Cd $<$ 2 $\mu\text{g/gCr}$. Ils concluent que les concentrations urinaires de Cd doivent être mesurées chez les femmes fumeuses.

Shirai S. et al. (146) ont évalué l'effet d'une faible exposition environnementale aux éléments métalliques traces (EMT), pendant la grossesse, sur la taille des nouveau-nés à la naissance. Des échantillons ponctuels d'urine ont été collectés à Tokyo en 2007 et 2008, auprès de 78 femmes enceintes non exposées. Ils ont mesuré par ICP-MS les concentrations urinaires de cadmium (Cd), béryllium (Be), cuivre (Cu), arsenic (As), zinc (Zn), sélénium (Se), molybdène (Mo), étain (Sn), antimoine (Sb) et plomb (Pb). Une analyse de régression multiple par étapes a montré un lien significatif entre la concentration de Cd urinaire et : l'indice de masse corporelle (IMC) de la mère, l'âge gestationnel et le poids de naissance. Cette étude suggère donc que même une faible charge corporelle en Cd a un effet négatif, faible mais significatif, sur le poids de naissance.

Kippler M. et al., ont mené une étude de cohorte prospective de femmes enceintes habitant une zone rurale du Bangladesh et participant à un essai de supplémentation nutritionnelle (Maternal and Infant Nutrition Interventions Matlab (MINIMAT)). Cette étude a concerné uniquement les femmes accouchant d'un seul enfant. La concentration de Cd a été mesurée par ICP-MS dans un échantillon d'urine prélevé en début de grossesse (n=1616), et ajusté en fonction de la densité urinaire.

Les analyses de régression linéaire multiple ajustées sur le sexe de l'enfant et sur d'autres facteurs de confusion potentiels ont montré que le Cd-U (médiane : 0,63 $\mu\text{g/L}$) était significativement et négativement associé au poids de naissance (B = -31,0 ; IC95% : -59 à -2,8 ; p=0,031) et au périmètre crânien (B = -0,15 ; IC95% : -0,27 à -0,026 ; p=0,018). Cependant, cette association était limitée aux nouveau-nés de sexe féminin. Une augmentation de 1 $\mu\text{g/L}$ de Cd-U était associée à une diminution du périmètre crânien (PC) de 0,26 cm (IC95% : -0,43 à -0,088 cm), de 0,24 cm (IC95% : -0,44 à -0,030 cm) pour le périmètre thoracique (PT) et de 45 g (IC95% : -82,5 à 7,3 g) pour le poids de naissance chez les filles. Les auteurs soulignent ces effets dépendant du sexe, mais n'en fournissent aucune explication.

Dans cette étude, il faut signaler l'absence de femmes enceintes fumeuses (1562 non-fumeuses et 54 cas non renseignés) et l'absence de prise en compte du tabagisme passif comme facteur de confusion, dans un pays où la prévalence du tabagisme chez les hommes de plus de 15 ans est comprise entre 40,0 et 49,9 % (147).

Romano ME. et al. (148) ont évalué l'effet de l'exposition maternelle au Cd et à l'arsenic (As), estimée sur la base de leurs concentrations urinaires mesurée par ICP-MS, sur les caractéristiques néonatales (poids de naissance, périmètre crânien, taille) dans une cohorte de 396 femmes enceintes. Il existe une relation inverse faible entre l'Cd-U d'une part, le PN, l'indice pondéral (IP) et la taille d'autre part ; à chaque doublement de l'Cd-U correspondait : une diminution de 0,63 kg/m³ de l'indice pondéral (IP) chez les nouveau-nés de sexe masculin (IC95% : -1,01 kg/m³ à -0,24 kg/m³), mais non de sexe féminin ; une diminution de 0,47 cm de la taille chez les nouveau-nés de sexe féminin (IC à 95% : -1,01 cm, -0,24 cm). Ces résultats suggèrent un effet délétère sur la taille des petites filles, témoin de l'impact du Cd sur le développement fœtal. Il existe toutefois des facteurs de confusion possibles dans cette étude. En particulier, les concentrations urinaires d'As étaient très supérieures aux concentrations de Cd (17 à 26 µg/gCr et 0,14 à 0,64 µg/gCr, respectivement), la population était hétérogène, comprenait un faible nombre de fumeuses (25 sur 396) mais un nombre important de femmes enceintes ayant déclaré des conduites d'alcoolisation (123 sur 396).

Yang J., et al. (149) ont été évalué l'association entre l'exposition prénatale au Cd, la durée de la grossesse et les caractéristiques néonatales chez 5364 femmes enceintes de la Healthy Baby Cohorte (HBC) à Wuhan, en Chine. Le Cd-U mesuré par ICP-MS à la fin du 3^e trimestre était en moyenne de 0,55 (entre 0,01 à 2,85) µg/gCr, pour une médiane à 0,39 µg/L (soit 0,53 µg/gCr). Chaque augmentation de Cd-U d'1µg/gCr était associée à une diminution de l'âge gestationnel [β ajusté = -0,77 jour ; IC95% : -1,15 à -0,39 jour] pour tous les nouveau-nés sans différence de sexe. Il existait une probabilité accrue de naissance prématurée associée à l'augmentation de Cd-U, avec OR=1,78 (IC95%: 1,45 à 2,19) pour l'ensemble des nouveau-nés, OR=1,97 (IC95% : 1,46 à 2,65) pour les garçons et OR=1,67 (IC 95% : 1,24 à 2,25) pour les filles.

Dans cette étude, l'estimation de l'exposition prénatale au Cd excluait le tabagisme actif (toutes les femmes enceintes fumeuses ou ayant fumé avant la grossesse ayant été exclues). Les concentrations retrouvées étaient comparables à celles d'autres études (par exemple 0,31 µg/L pour Akesson et al 2002) (150), en fonction de l'apport alimentaire contenant du Cd et inférieures à celles observées au Bangladesh (médiane 0,64 µg/L) (Kippler et al, 2002)(151) ou au Japon (0,77 µg/gCr) (Shirai et al de 2010) (146).

L'étude chinoise de **Cheng et al.** (152), a évalué les effets d'une exposition prénatale au Cd à chaque trimestre de la grossesse, à la recherche de différences sur les caractéristiques néonatales (poids de naissance, taille et indice pondéral) en fonction du sexe. L'exposition a été estimée à partir du Cd-U mesurée par ICP-MS à chaque trimestre et à 35 semaines de gestation chez 282 femmes enceintes. Parmi celles-ci, 82 déclaraient être exposées au

tabagisme passif pendant plus de 30 minutes par jour. Des modèles d'équation d'estimation généralisée ont montré une association inverse significative entre les valeurs les plus élevées de Cd-U maternels au premier trimestre et la taille et le poids de naissance, mais uniquement chez les nouveau-nés de sexe féminin : chaque augmentation d'une unité logarithmique de Cd-U ($\mu\text{g/gCr}$) était associée à une diminution du PN de 116,99 g (IC95% : -208,87 à -25,11 g). Les auteurs ont présenté les limites de leur étude : les concentrations de Cd-U maternelles variaient modérément au cours de la grossesse ; il n'y avait pas d'association entre Cd-U maternel et caractéristiques néonatales chez les nouveau-nés de sexe masculin. On peut ajouter que l'association inverse entre Cd-U, poids de naissance et indice pondéral chez les nouveau-nés de sexe féminin, également décrite dans l'étude de Kippler M. et al. (151), n'existait plus pour les valeurs de Cd-U mesurées aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres.

Une étude chinoise de **Guo et al** (153) a évalué, sur une cohorte comprenant 1073 dyades mère-nouveau-né, les effets de l'exposition au Cd estimée à partir d'échantillons d'urine maternelle et de sang du cordon sur poids de naissance, taille et périmètre crânien (PC). Les concentrations de Cd ont été dosées par spectrométrie d'absorption atomique (AAS). La concentration de Cd était respectivement de 0,19 $\mu\text{g/L}$ (entre 0,08 et 1,00 $\mu\text{g/L}$) dans l'urine maternelle et de 0,40 $\mu\text{g/L}$ (< à la limite de détection de la technique, qui était d'environ 0,62 $\mu\text{g/L}$) dans le sang du cordon. Des modèles statistiques linéaires généralisés ont permis de montrer que la concentration de Cd dans sang de cordon était associée négativement à l'indice pondéral (IP), mais uniquement chez les nouveau-nés de sexe masculin ($\beta = -0,06 \text{ g/cm}^3$, IC95% : -0,11 à -0,02 ; $p < 0,01$). Il faut souligner que le taux moyen de Cd dans le sang de cordon était en dessous de la limite de détection de la technique analytique employée et uniquement associée à l'IP des garçons, ce qui est contradictoire avec l'étude de Kippler M. et al 2012 (151) qui retrouvait un effet du Cd chez les petites filles uniquement. De plus la cohorte de Guo et al (153) comporte un très faible nombre de femmes enceintes fumeuses (4 sur 1073), mais surtout une fréquence très importante de tabagisme passif déclaré (533 sur 1073), et un très faible nombre de femmes enceintes ayant déclaré des conduites d'alcoolisation (7 sur 1073).

Une 3^{ème} étude chinoise **Zhang Y. et al** (154) a évalué les effets de l'exposition au Cd pendant la grossesse en fonction du sexe. Le Cd-U mesuré chez 237 résidents de Guiyu (zone de déchets électroniques) était considérablement plus élevé que chez 212 sujets de Haojiang. Les auteurs ont trouvé des associations inverses significatives entre Cd-U et les caractéristiques néonatales (poids de naissance (PN), taille, PC et score d'Apgar à 1 et 5 min) chez les nouveau-nés de sexe féminin, mais pas chez les nouveau-nés de sexe masculin (sauf pour le score d'Apgar à 1 min).

Conclusion

Dans toutes les études analysées, la concentration urinaire de Cd a été utilisée comme biomarqueur de la charge corporelle de Cd liée à l'exposition chronique par l'alimentation, la pollution atmosphérique ou le tabagisme (Järup et al , et Akesson et al 2009)(155). C'est un biomarqueur bien établi de l'exposition à long terme au Cd (155). Les femmes enceintes de ces différentes cohortes ont présenté des concentrations urinaires de Cd très variables, de moins de 0,5 à plus de 5 µg/g de créatinine. Six études sur 9 présentaient des Cd-U moyennes > 0,5 µg/gCr, supérieures à la concentration retrouvée en population générale (< 0,5 µg/gCr).

Selon les données de toutes ces études, l'exposition au Cd était principalement d'origine alimentaire et environnementale, et pas ou peu d'origine tabagique. En effet, les femmes enceintes fumeuses étaient sous-représentées ou exclues. Toutes ces études ont montré un impact significatif de l'exposition au Cd sur au moins une caractéristique néonatale, taille, poids de naissance, périmètre crânien ou périmètre thoracique, mais avec des résultats discordants en fonction du sexe. L'une de ces études a également trouvé un lien entre la durée de grossesse et l'exposition au Cd. Une étude a montré un lien significatif entre les concentrations de Cd dans le lait maternel et celle observées dans l'urine maternelle ce qui suggère l'existence d'un transfert materno-fœtal de Cd par le lait maternel Enfin, tous les résultats des études précitées ont été obtenus à partir d'un seul prélèvement urinaire durant la grossesse, excepté l'étude de Cheng et al (2017)(152) qui a procédé à des prélèvements à chaque trimestre de la grossesse pour déterminer une fenêtre d'exposition selon les différents stades de développement du fœtus.

I.5.3.2. Cadmium dans le sang maternel et caractéristiques néonatales

Dix articles traitant du lien entre concentrations de Cd dans le sang maternel (Cd-S) et caractéristiques néonatales, publiés entre 2014 et 2016 (Johnston et al 2014, Govarts et al 2016, Hu et al 2015, Menai et al 2015, Luo et al 2017, Rollin et al 2012, Sun et al 2014, Taylor et al 2016, Vidal et al 2015, Huang et al) ont été sélectionnés.

Dans une cohorte de 1027 femmes enceintes aux USA, (**Johnston et al.**) (156) le taux sanguin moyenne de Cd était de 0,46 µg/L (de <0,08 à 2,52 µg/L). L'analyse statistique multivariée a montré que le Cd-S $\geq 0,50$ µg/L était inversement associé au centile de PN en tenant compte de l'âge gestationnel ($p=0,007$), et à une probabilité accrue de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel ($p < 0,001$). La différence moyenne de poids de naissance entre le tertile bas de Cd-S ($\leq 0,28$ µg/L) et le tertile haut ($\geq 0,50$ µg/L) était de 139,7 g. Les apports en Cd d'origine tabagique jouaient un rôle important, puisque le poids moyen des nouveau-nés de mères fumeuses ($n=256$; cotinine >10 ng/ml) était inférieur de 159,3 g à celui des nouveau-nés de mères non fumeuses ($n=771$, cotinine <10 ng/ml). Ces résultats montrent les risques liés à l'exposition prénatale à des concentrations sanguines élevées de Cd au cours de la grossesse.

Govarts E. et al. (157) ont estimé, sur une cohorte de 248 femmes enceintes, les effets de l'exposition à 15 polluants : As, Cd, Cu, Pb, Mn, Tl Mono-2-éthyl-5-carboxypentyl phtalate (MECPP), méthylmercure, cinq pesticides organochlorés et deux composés perfluorés, mesurés dans le sang du cordon, le sang ou les cheveux maternels. L'exposition quotidienne aux particules a été modélisée et moyennée sur la durée de la grossesse et l'association de l'ensemble de ces facteurs environnementaux avec les caractéristiques néonatales a été étudiée. Parmi les 248 femmes enceintes, 29 (11,7 %) étaient fumeuses. Dans les modèles à polluant unique, l'arsenic était associé de manière significative à la réduction du poids de naissance (-163,87 g, $p < 0,016$), mais pas le Cd. La combinaison des expositions par analyse en composantes principales a généré un facteur d'exposition combinant cadmium et arsenic, qui était lié à une réduction du poids de naissance. Celui-ci était inversement associé à l'exposition de plusieurs polluants : pour les nouveau-nés de sexe masculin, l'effet doublait en cas de co-exposition au Cd, thallium, plomb, manganèse et mercure et de co-exposition Cd et MECPP.

Soulignons que le statut tabagique n'a pas été évalué par un biomarqueur spécifique tel que la cotinine. Cette absence d'évaluation objective limite l'interprétation de la part du tabagisme dans l'exposition au Cd

L'étude chinoise de **Hu X. et al.** (158) chez 81 dyades mère-nouveau-né n'a retrouvé aucune association significative entre le poids de naissance et le Cd ou les autres éléments métalliques traces (EMT) mesurés par ICP-MS : Cd, Pb, Ti, Se, As, nickel (Ni), vanadium (V), cobalt (Co) et mercure (Hg)) sur sangs maternel et cordonal.

Menai et al. (159) ont évalué les effets de « *l'exposition maternelle au Cd sur le poids de naissance* » et la restriction de croissance fœtale dans une sous-population de 901 femmes enceintes de la cohorte française EDEN (*Etudes des Déterminants pré et post natalis du développement et de la santé de l'enfant*). Les taux de Cd dans le sang Cd-S étaient significativement différentes entre fumeuses et non-fumeuses (1,25 µg/L contre 0,80µg/L, $p < 0,001$). Une corrélation significative négative entre Cd-S et poids de naissance a été retrouvée uniquement chez les fumeuses ($r = 0,25$; $p < 0,001$). Le poids de naissance était significativement réduit chez les nouveau-nés de mère fumeuse par rapport à celui des nouveau-nés de mère non fumeuse (3193,2 g versus 3307,9 g soit -114,7 g ; $p = 0,005$).

De la même façon, le tabagisme pendant la grossesse et les niveaux de cadmium sanguins avaient des effets comparables en analyse multivariée sur l'incidence du RCIU (OR=1,89, IC95% : 1,00 à 3,58 ; et OR=1,41, IC95% : 1,00 à 1,99, respectivement). Ainsi, la toxicité du Cd diminue la croissance du fœtus par le biais de son accumulation dans le placenta et de la perturbation de son fonctionnement. D'autre part, la relation étroite entre Cd-S et tabagisme indique la pertinence du Cd comme biomarqueur de la toxicité tabagique sur le développement du fœtus.

L'étude américaine de **Luo et al.** (160) visait à évaluer chez 275 dyades mère-nouveau-né, dont 40 fumeuses, la relation entre PN et les taux dans le sang total maternel au 1^{er} trimestre : Cd, Pb, As, Fer (Fe), zinc (Zn), Se, Cu, calcium (Ca), magnésium (Mg) et Mn, mesurées par ICP-MS. Les concentrations de folate ont été mesurées par dosage microbien. Une régression quantile a évalué l'association entre les éléments métalliques traces (EMT) et les nutriments, une régression linéaire, l'association entre métaux lourds et poids de naissance. Les concentrations de Cd ou d'As dans le sang maternel étaient liées à une réduction du PN. Les taux de Cd-S chez les fumeuses étaient de 0,051 µg/dL [0,035 ; 0,1] et de 0,019 µg/dL [0,01 ; 0,035] chez les non-fumeuses. La concentration moyenne de Cd-S chez les mères de nouveau-nés de sexe féminin était de 0,026 µg/dL [0,012 ; 0,053] et chez les mères de

nouveau-nés de sexe masculin de 0,019 µg/dL [0,01 ; 0,041]. Les concentrations élevées de Cd étaient associées à une diminution du PN (-812,25 ± 346,1g ; p = 0,021) chez les nouveau-nés de sexe masculin. De la même façon, les concentrations moyennes élevées d'As étaient associées à une diminution du PN (-430,35 ± 346,1g ; p = 0,042), chez tous les nouveau-nés. Les auteurs ont étudié deux combinaisons de nutriments : Fe, Se, Ca et folates et Zn, Cu, Mn et Mg sur les concentrations de Cd, Pb et As. Les valeurs élevées de la combinaison Fe, Ca, Se et folates étaient associées positivement (p< 0,05) à des concentrations faibles en Pb et Cd. Par contre des niveaux plus élevés de la combinaison Cu, Zn, Mg, et Mn étaient associés à des niveaux plus élevés de Pb et de Cd. Les auteurs suggèrent que : Cu, Zn, Mg et Mn entreraient moins en compétition avec le Pb et le Cd ; et que la combinaison de nutriments Fe, Ca, Se et folate pourraient atténuer les effets toxiques du Cd ou du Pb, mais sans en expliquer le mécanisme.

Taylor et al. 2016 ont montré une association significative inverse du Cd-S prénatal chez 4191 femmes (grossesse unique, naissance vivante) avec le poids de naissance (β - 62,7 g, IC95% : -107,0 à -18,4) et la taille (-0,28 cm, IC95% : -0,48 à -0,07) pour l'ensemble des nouveau-nés. Lors de la stratification par sexe, le Cd-S était associé négativement au PN (-87,1 g, IC95% : -144,8 à -29,4), PC (-0,22 cm, IC95% : -0,39 à -0,04) et taille (-0,44 cm, IC95% : -0,71 à -0,18) uniquement chez les nouveau-nés de sexe féminin. Il faut souligner cependant, que Cd-S mesuré était globalement faible puisque compris entre 0,14 et 0,68 µg/L.

I.5.3.3. Cadmium dans le sang et l'urine maternels et dans le sang du cordon

L'étude **Röllin et al.**, (161) 2015 en Afrique du Sud visait à évaluer l'impact de l'exposition prénatale au Cd, dosé dans le sang maternel (n=641), l'urine maternelle et le sang cordonal (n=317), sur les caractéristiques néonatales : poids de naissance, taille et périmètre crânien (PC).

Le Cd-S chez la mère était en moyenne de 0,25 µg/L (n = 641 ; IC95% : 0,23 à 0,27), dans le sang de cordon de 0,27 µg/L (n = 317 ; IC95% : 0,26 à 0,29) et le Cd-U (corrigé) pour la créatinine) était de 0,27 µg/g Cr (n = 318 ; IC95% : 0,24 à 0,29). Le rapport des concentrations de Cd dans le sang du cordon et le sang maternel était de 1 en moyenne, ce qui suggère un transfert rapide du Cd vers le fœtus. Les mères qui ont déclaré manger des légumes tous les jours avaient des niveaux de Cd les plus bas (β = - 0,55 ; p = 0,025). Le tabagisme maternel était associé à une élévation du Cd-S maternel. Une modélisation linéaire à effets mixtes a montré une association inverse entre Cd-S maternel et centile du PN, mais uniquement chez les nouveau-nés de sexe féminin (β = -0,13 ; p = 0,047).(161)

L'étude chinoise de **Sun et al. 2014** (162) chez 209 dyades mère-nouveau-né a retrouvé des concentrations urinaires moyennes de Cd, Pb et Se respectivement de 0,13µg/L, 0,48µg/L et 4,78 µg/L. Le tabagisme passif était corrélé avec le Cd-U ($r=0,16$) et négativement avec la concentration urinaire de Se ($r= -0,29$). La concentration de Cd dans le sang du cordon était corrélée négativement avec la concentration de Se dans le sang maternel ($r = -0,41$). La corrélation éventuelle entre les concentrations de Cd dans l'urine maternelle et soit le sang maternel, soit le sang du cordon, n'était malheureusement pas rapportée dans cet article.

Les concentrations moyennes de Cd, Pb et Se dans le sang maternel (0,48 µg/L, 39,50 µg/L et 143,53 µg/L, respectivement) étaient significativement supérieures et corrélées à celles du sang de cordon (0,09 µg/L, 31,62µg/L et 124,61 µg/L). Le Cd-S maternel était significativement corrélé à une diminution du PN ($r =-0,22$), mais pas des autres caractéristiques néonatales. Les auteurs suggéraient qu'une supplémentation en Se pourrait réduire la concentration de Cd dans le sang de cordon et favoriser la croissance du fœtus, mais sans preuves cliniques.

Vidal A., et al 2015 (163) ont étudié, chez 319 femmes enceintes dont 46 fumeuses, le lien entre les concentrations de Cd, Fe, Zn dans le sang maternel mesurées au 1^{er} trimestre de la grossesse, la méthylation de l'ADN (méthylation différentielle régulatrice (DMR) de 8 gènes) dans les leucocytes (sur sang du cordon) de leurs nouveau-nés, et le poids de naissance. Le Cd-S était significativement plus élevé chez les femmes hispaniques et afro-américaines que chez les femmes d'origine européenne ($p=0,03$), et chez les fumeuses que chez les non-fumeuses ($p=0,01$). Des valeurs élevées de Cd-S étaient associées à une diminution du PN d'environ 52 g ($\beta= -51,89$; écart-type=24,20 ; $p=0,03$). D'autre part une seule association significative a été retrouvée entre Cd-S et méthylation de l'ADN dans les leucocytes du sang de cordon, et elle concernait le DMR régulant les régions PEG3 ($\beta=0,36$; $se=0,17$; $p=0,03$) et chez les nouveau-nés de sexe féminin ($\beta=0,55$; $se=0,17$; $p=0,05$). Le lien entre Cd et PEG3 et méthylation de l'ADN de PLAGL1 était plus forte chez les nouveau-nés de mère ayant de faibles taux de Fe. Les nouveau-nés de mères présentant des concentrations de Cd élevées, et de Zn et de Fe diminuées, présentaient une méthylation de l'ADN plus faible au niveau du PLAGL1 DMR. L'association était significative entre un niveau élevé de méthylation de l'ADN et le niveau de la DMR régulant PEG3 DMR. Les auteurs ont trouvé des niveaux de PEG3, DMR méthylation plus élevés qui étaient associés à des Cd-S plus élevés, mais cette association apparaissait réduite chez les femmes ayant des taux de Zn plus élevés ($p< 0.05$). Il semblerait que le Zinc peut atténuer les effets du Cd par formation de complexes MT1 et MT2. Cependant, il ressort des résultats, la nécessité d'études complémentaires pour confirmer ces résultats et déterminer le rôle des gènes impliqués et non impliqués dans les

associations entre le Cd, le Fe et le Zn et les altérations épigénétiques concernées par les profils de méthylation connus.

La méta-analyse de **Huang et al.** (30) a compilé les résultats de 10 cohortes et d'une étude transversale menées entre 2012 et mars 2019 et a conclu à une diminution du poids de naissance de 6,15 g ($\beta = -6,15$ g, IC95% : -10,81 à -1,49) et de 11,57 g ($\beta = -11,57$ g; IC95%: -18,85 à -4.30) pour une augmentation de 50% du Cd urinaire et du Cd sanguin maternels, respectivement. Une analyse stratifiée des données du Cd-U a montré une réduction significative du poids de naissance chez les nouveau-nés de sexe féminin ($\beta = -8,92$ g ; IC95%: -17,51 à -0,34) et au 1er trimestre ($\beta = -11,34$ g; IC95%: - 19,54 à -3,14). L'augmentation du Cd-U était associée à une diminution du PN et à un risque plus élevé de petit poids pour l'âge gestationnel (OR = 1,12 ; IC95% : 1,03 à 1,22). Toutefois, cette méta-analyse a combiné des études hétérogènes, avec des mesures de concentrations sanguines ou urinaires de Cd à des périodes différentes de la grossesse, de grandes différences d'habitudes de vie en particulier concernant le tabagisme actif et/ou passif, ou encore les conduites d'alcoolisation, tous facteurs de confusion documentés pour la diminution du poids de naissance qui n'ont pas été pris en compte.

En résumé, les résultats de ces études montrent que les femmes enceintes ont présenté des concentrations sanguines de Cd très variables, de 0,024 $\mu\text{g/L}$ à plus de 5 $\mu\text{g/L}$. Dans plusieurs de ces études les valeurs de Cd-S étaient basses, de l'ordre de celles retrouvées dans la population générale non fumeuse (< 1 $\mu\text{g/L}$). Il existait néanmoins une association significative inverse entre cette concentration (généralement considérée comme un biomarqueur d'exposition récente) (155,165) et le poids de naissance dans l'ensemble des études analysées, et une étude par sous-groupes a attribué l'essentiel de cette relation aux nouveau-nés de sexe féminin.

I.5.3.4. Concentrations du Cd dans le placenta

La revue systématique de Estan-Vassallo et al, 2012 (166), a analysé 79 études dont 46 études sur la concentration placentaire de Cd. Nous nous sommes intéressés plus particulièrement à 6 études Hubermont et al, 1978 (167), de Korpela et al 1986 (168), Kuhnert et al (169), Roels et al 1978 (170), Kantola et al 2000 (171),(172). Selon l'analyse de Estan-Vassallo et al, 2012 (166), les résultats essentiels étaient : le niveau moyen de Cd placentaire variait très largement de 1,12 ng/g à 53 ng/g. Les auteurs de cette revue systématique soulignent que les résultats de l'ensemble de ces études montraient des concentrations placentaires de Cd supérieures à celles trouvées dans le sang de la mère et sur le sang cordonal (167) Hubermont et al, 1978 (167), de Korpela et al 1986 (168), Kuhnert et al (169).

-Les concentrations de Cd placentaires étaient plus élevées que celles détectées dans le sang maternel.

-Les concentrations placentaires de Cd étaient significativement corrélées avec le Cd sur sang et urines maternel (Roels et al 1978) (170), Al Saleh et al 2011(173), Kippler et al, 2010 (174),

- il y a une différence de concentration placentaire de Cd entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de la grossesse (une seule étude) Kantola et al 2000 (171) ;

- certains auteurs suggèrent que le placenta agirait comme une « barrière » diminuant le passage du Cd vers le fœtus (Kuhnert et al) (169), Roels et al 1978(170). Cet effet barrière dépendrait du polymorphisme maternel concernant les gènes qui codent pour la métallothioïne (MT) Tekin et al 2011a (175)

- concernant la distribution du Cd dans le placenta, les données sont très contradictoires. Kippler et al 2010 (176) avait décrit des concentrations différentes selon que le prélèvement a été fait en périphérie ou au centre du placenta

- l'étude de Fagher et al 1993 (177) a retrouvé des taux placentaires de Cd, à des valeurs plus élevées dans des placentas de nouveau-nés prématurés versus placentas de nouveau-nés à terme.

- quelques études ont rapporté des concentrations placentaires de Cd plus élevées dans les placentas de nouveau-nés ayant présenté un retard de croissance intra utérin (RCIU).

- Estan-Vassallo et al, 2012 (166), ont indiqué que le tabagisme a été le facteur le plus étudié et ont signalé une corrélation positive avec le nombre quotidien de cigarettes déclaré. Cependant , nous devons préciser que très peu d'études ont utilisé un biomarqueur du tabagisme pour objectiver le tabagisme actif ou passif.

I.5.3.5. Concentrations du Cd dans les phanères cornés

Everson et al 2017 ont trouvé une association entre la concentration de Cd au niveau des ongles des orteils maternels (Cd-O) et le développement fœtal. Quand les concentrations de Cd augmentent, le RCIU et le petit poids de naissance sont respectivement multipliés par 1,95 et 1,46.(178)

White et al 2018 (179) ont évalué la relation entre les concentrations de Cd par analyse ICP-MS dans les ongles d'orteil et l'urine de la mère, et son statut tabagique sur une cohorte de 1732 femmes enceintes. Selon les auteurs, les mesures de Cd-O durant la grossesse et en postpartum chez 915 femmes, étaient modérément corrélées (Spearman R = 0,3 avec p < 0,0001). Cd-O et Cd-U mesurées chez 489 femmes enceintes n'étaient pas corrélées (Spearman = 0,3 avec p =0,46). En revanche, Cd-O et Cd-U étaient indépendamment corrélées au tabagisme auto-déclaré par 54 femmes au 2^e trimestre (p = 0,009 et p =0,002, respectivement) ; toutefois, en plus du faible nombre de cas, le statut tabagique n'a pas été évalué par un biomarqueur objectif, tel que la cotinine urinaire.

I.5.3.6. Physiopathologie du Cd sur le développement embryo-fœtal

I.5.3.6.1. Cadmium et létalité de l'embryon

L'Etude de Zhao et al 2017 (180) chez le rat a montré que le Cd inhibait le développement embryonnaire de manière précoce et diminuait le nombre de blastocystes en fécondation in vitro. Par ailleurs, le Cd modifiait le développement embryofœtal via des anomalies cellulaires trophoblastiques : une exposition unique au Cd à J18 entraîne une turgescence des cellules syncytiotrophoblastiques à 1 heure, une dégénérescence vacuolaire après 2 à 3 heures, une apoptose ou une nécrose au bout de 6 à 8h.

Dans l'étude expérimentale de Levin A.A et al (1980) (181), la mort fœtale chez le rat a été provoquée par des injections sous-cutanées de CdCl₂ (40 µmoles/kg) au 18e jour de la gestation. L'incidence de la mort fœtale était de 74,9%, avec une charge moyenne de cadmium fœtal de 8,6 ± 4,4 nmoles. Pour séparer les effets maternels et fœtaux du cadmium, des doses de CdCl₂ allant jusqu'à 60 µmoles/kg de poids fœtal ont été injectées directement au fœtus au 18e jour de gestation, donnant une charge corporelle fœtale moyenne de 74,6 ± 34,8 nmoles de Cd. La viabilité fœtale au jour gestationnel 21 ne montrait qu'une incidence de mort fœtale de 11,5%. L'incidence élevée de décès fœtaux suite à une exposition maternelle

au CdCl₂ ne s'explique donc pas uniquement par les effets directs du CdCl₂ sur le fœtus. Selon les auteurs, la toxicité fœtale du cadmium peut être le résultat d'un mécanisme extra-fœtal tel que la toxicité maternelle ou la nécrose placentaire observée. Il a été suggéré que ces événements pourraient entraîner des dommages oxydatifs entraînant des altérations de la membrane et du système antioxydant dans les cellules embryonnaires.

I.5.3.6.2. Cadmium et tératogénicité chez l'embryon animal

L'étude de Paniagua-Catro et al (2007) (182) évaluait l'effet de la glycine sur la prévention de la tératogénicité du cadmium (Cd) chez la souris Swiss Webster lors de l'organogénèse. Les femelles gestantes ont été randomisées en 12 groupes de 10 femelles par groupe. Du chlorure de cadmium (CdCl₂) a été administré une dose de 1, 2 ou 4 mg / kg aux jours de gestation 7, 8 et 9. La glycine a été administrée *ad libitum* (dans l'eau potable) de J0 à J18 sous forme de solution d'eau potable à 1% ou 2%. Ni la glycine, ni le CdCl₂ à 1 ou 2 mg/kg n'ont provoqué de modification du poids maternel murin, de l'implantation et des avortements par portée, de la viabilité et des caractéristiques fœtales. En revanche, le pourcentage de fœtus anormaux et le nombre de résorptions ont augmenté chez les mères traitées avec CdCl₂ à 4mg/kg ($p < 0.05$) par rapport au groupe témoin. L'incidence d'anomalies telles que le pied-bot, l'exencéphalie, la macrognathie et l'exophtalmie était plus fréquente. Concernant les anomalies squelettiques, la tératogénicité la plus frappante a encore été retrouvée dans le groupe de fœtus à qui, il a été administré 4mg/kg de CdCl₂ (ossification retardée de la tête, des sternèbres (6 *éléments primitifs du sternum*), des vertèbres ou côtes fusionnées). L'administration de glycine (2 mg/kg) a significativement diminué ($p < 0.05$) la fréquence de ces malformations mais sans action sur l'ossification retardée des sternèbres et sur les vertèbres fusionnées, toujours présentes. Le nombre de fœtus présentant une exencéphalie était significativement plus faible chez les souris traitées avec 2 mg/kg de glycine que chez les animaux du groupe CdCl₂ à 4mg/kg.

Une seconde série de souris gravides a été répartie en quatre groupes pour déterminer le contenu embryonnaire de Cd et d'ADN : (a) contrôle, (b) G2, c(CdCl₂) 4mg/kg, (d) G2 + CdCl₂ 4mg/kg. L'observation la plus courante après exposition à CdCl₂ 4 mg/kg était l'exencéphalie. L'incidence de cette malformation a été significativement réduite chez les souris recevant 2% de glycine tandis que le Cd fœtal était significativement plus faible que chez les animaux témoins positifs traités au cadmium mais sans glycine. Des quantités accrues d'acide nucléique ont été observées chez les mêmes embryons. Chez les souris non supplémentées en glycine ayant reçu 4 mg/kg de CdCl₂ la peroxydation des lipides

embryonnaires était augmentée. En conclusion, la peroxydation lipidique était associée à une tératogénicité induite par le cadmium, et la glycine a inhibé l'effet induit par le cadmium en inhibant le transport placentaire du cadmium. Ces résultats montrent l'importance de faire d'autres recherches pour trouver et comprendre le (s) mécanisme (s) d'action.

L'étude de **Fernandez El. et al** (2003) (183) a montré que le Cd administré à des embryons de souris pendant l'organogenèse modifie le développement embryonnaire du tube neural, provoque des dommages primaires à l'ADN et active les gènes impliqués dans la voie apoptotique. Cette étude montre également que les effets induits par le Cd pourraient être évités si les embryons étaient supplémentés en zinc avant l'administration de Cd. La malformation la plus fréquemment induite par le Cd se situe au niveau du pore neural antérieur, avec absence de fermeture aboutissant à un embryon exencéphalique. Dans cette étude, 80 % des embryons présentaient un tube neural ouvert après avoir reçu du Cd (4 mg/kg) dans les 72 heures précédentes. Les malformations concernaient les structures du cerveau moyen et postérieur. Ce résultat vient confirmer l'étude de Nakashima et al (1988) (184). D'autres études avaient déjà confirmé la tératogénocité du Cd sur le pore neural antérieur Christley et al (1983)(185), Ferm V.H. (1971) (186), Webster WS, et al (1980)(187). La croissance des embryons (nombre de somites et longueur crâniocaudale) était retardée par rapport au groupe témoin. Il a été démontré qu'un prétraitement par le zinc (excès molaire 2,7) a des effets protecteurs contre la tératogénocité du cadmium (Ferm et Carpenter, 1968).

I.5.3.6.3. Cadmium et anomalies de l'expression des gènes embryonnaires

Ruiter et al 2016 ont montré que le Cd, via l'activité de l'ADN méthyl-transférase, altère le processus de développement embryonnaire et qu'il est responsable de blocages ou de perturbations des fonctions du placenta ou de certains organes.

Selon l'étude **Zhang et al 2016**, (188) l'exposition au Cd diminue l'expression des protéines associées au transport des nutriments dans le placenta, entraînant une diminution des nutriments disponibles pour l'embryon. Certains transporteurs de nutriments tels que les Glucose transporteur (GLUTS) peuvent fournir de nombreux nutriments nécessaires au développement fœtal. En cas d'exposition au Cd chez la souris, la DNA méthyl transférase DNMT 3B est significativement suractivée et le GLU3 significativement sous-activé. En résumé le Cd entraîne une diminution du transport du glucose au niveau du placenta ainsi que des

apports énergétiques vers le fœtus ce qui peut expliquer la restriction de croissance intra-utérine.

Li et al 2017 ont trouvé que le Cd entraînait des anomalies de l'expression des gènes embryonnaires à l'origine de son accumulation chez l'embryon. Le stress oxydatif était objectivé par une augmentation de 8 oxoguanine DNA glycosylase (OGG1) et une diminution de l'expression du gène DNA repair-related, gène provoquant l'altération génomique embryonnaire. D'autre part, l'exposition in utero au Cd diminuait la formation de testostérone chez les foetus rats males et interférait avec leur développement.

I.5.3.6.4. Cadmium et toxicité sur le placenta humain

Liu et al 2016 (189) ont étudié les effets du Cd au niveau du placenta, en particulier sur les transporteurs membranaires actifs de la super-famille des transporteurs à ATP-binding cassette (ABC), qui participent largement au transport à travers la membrane cellulaire de divers substrats dont les métaux lourds (y compris le Cd) et nécessitent l'hydrolyse d'ATP. Les différents transporteurs de métaux, ABCG2 et ABCB4 étaient diminués après une exposition au Cd, ce qui pourrait expliquer l'accumulation intracellulaire du Cd dans le placenta.

L'étude de **Zhou et al 2016** (190) a montré que le Cd diminuait l'expression des gènes reliés à la fonction placentaire. A partir de lignées trophoblastiques humaines exposées au Cd, les auteurs ont constaté une inhibition de l'expression du S100 P, qui est un membre de la famille des protéines membranaires. L'exposition au Cd induit une diminution de la concentration de CBP (calcium binding protein) et du S100 P, ayant pour conséquence une diminution du développement trophoblastique.

Chez l'homme, **Walker N. et al.** (191) ont étudié, à partir d'une cohorte de 54 produits d'interruption volontaire de grossesse (IVG) entre 7 et 20 SA, les effets du tabagisme sur la transcription des protéines de transport d'éléments nutritifs d'une dyade placenta-fœtus. Bien qu'il n'y ait pas eu de dosage de Cd dans les produits d'IVG, cette étude suggère qu'une grande partie des effets du tabagisme, évalué par dosage de la cotinine placentaire, pouvaient être rattachés à l'exposition au Cd. En effet, les mécanismes de toxicité du tabagisme mis en évidence renvoient aux études précédemment citées : le tabagisme maternel altère la transcription des transporteurs d'éléments nutritifs dans le placenta et le foie fœtal.(39) Les variables retenues étaient âge maternel, IMC, âge gestationnel, sexe, poids, indice pondéral

et CRL du fœtus, poids du placenta et concentration placentaire de cotinine. Sept transporteurs membranaires ont été étudiés : SLC27A4, SLC7A6, SLC7A7, SLC7A8, SLC7A10, SLC1A2, SLC1A3. Globalement, l'expression de ces transporteurs était significativement altérée chez les fumeuses par rapport au groupe témoin : SLC27A4 et SLC3A2 étaient diminués ($p=0,02$), SLC7A6 ($p=0,003$), SLC16A10 ($p=0,002$) et SLC7A7 ($p=0,03$) augmentés. Le transporteur SLC1A2 a eu une influence significative sur les transcriptions de 4 acides aminés ($p=0,01$). De plus, l'expression de deux transporteurs du glucose, SLC2A1 et SLC2A3, était augmentée ($p=0,01$) en cas d'exposition tabagique.

I.5.3.6.5. Effets de l'exposition au Cd sur l'expression des gènes placentaires

Yamagishi et al 2016 (192) ont étudié la localisation du Cd dans le placenta par spectrométrie de masse, mettant en évidence au niveau des septa trophoblastiques une augmentation significative de la protéine MT et ceci 24 h après l'exposition au Cd et une association avec l'augmentation du taux de Cd.

Bito et al 2014, comme d'autres études précédemment citées, a montré que la toxicité du Cd s'exerce également par le biais de modifications de la méthylation de l'ADN. Or, ces modifications sont différentes chez les nouveau-nés de sexe féminin et masculin. L'expression de PCDHA-C1 (Protocadherin Alpha Subfamily C, 1) est inversement proportionnelle à la concentration de Cd dans les phanères cornés de la mère. L'exposition au Cd pendant la grossesse entraîne la méthylation du NR3C1 au niveau des récepteurs glucocorticoïdes placentaires : l'exposition prénatale au Cd peut perturber l'activité NR3C1, ce qui peut expliquer des effets toxiques à long terme sur le développement neuro-développemental ; l'expression des gènes de cytokines pro-inflammatoires peut être reliée à des troubles de la fonction placentaire et de la croissance fœtale, conduire au RCIU et peut également provoquer la pré-éclampsie ; et l'exposition au Cd pendant la grossesse entraîne des changements dans le processus de méthylation des gènes codant les récepteurs glucocorticoïdes, qui commandent le développement placentaire.

I.5.3.6.6. Inhibition de l'expression du TGF β (Transforming Growth Factor β).

L'exposition au Cd provoque une inhibition du facteur de croissance TGF β (Transforming Growth Factor β) ayant pour conséquence la diminution du développement du placenta. Les protéines placentaires couplées à la PCF transférase (Proton-coupled folate transporter) sont

sous-réglées ce qui limite le développement normal du fœtus et augmente le risque d'anomalies du tube neural, Zhang et al 2016. (193)

En additionnant l'inhibition de la prolifération des cellules trophoblastiques et des cellules en phase de réplication exprimant PCNA (Prolifération cell nuclear antigen), le Cd entraîne un retard de développement du placenta et une diminution de sa taille et de ses fonctions (**Xu et al 2016**). Les résultats suggèrent que le Cd agit sur le développement placentaire en diminuant non seulement la prolifération des cellules trophoblastiques mais aussi leur fonction.

I.5.3.6.7. Le Cd induit l'apoptose des cellules placentaires

L'étude cas-témoin de 60 femmes enceintes de **Lonsgtime et al 2012**, a évalué les effets de l'exposition au Cd sur le retard de croissance intra utérin (RCIU). Dans le groupe RCIU il y avait une corrélation significative négative entre les concentrations de Cd et de Caspase-3. Les concentrations de Cd dans l'urine et le sang maternels étaient corrélées positivement aux concentrations placentaires de Caspase-3. La valeur seuil de Cd a été estimée à 1,8 µg/L, donnant une sensibilité de 95 % et une spécificité de 62,5% ; la valeur seuil de Caspase-3 a été estimée à 1,73 ng/mg de protéines placentaires, avec 98,3% de sensibilité et 100% de spécificité. Ces résultats peuvent expliquer la corrélation positive entre Cd et Caspase-3 placentaires et la corrélation négative entre Cd et BCL2 placentaires. Pour les auteurs, la concentration de Caspase-3 est le paramètre le plus sensible pour la prédiction du RCIU en relation avec l'apoptose placentaire cadmium-induite. Le tabagisme passif étant une source d'exposition au Cd, il peut donc augmenter le risque de RCIU.

I.5.3.6.8. Cadmium et anémie pergravidique

Wrzesniak et al 2016 (194) ont étudié chez 190 femmes enceintes les effets de l'exposition au Cd liée au tabagisme sur la sialylation de la transferrine, en présence ou non de carence en fer. Les concentrations de Cd dans le sang maternel étaient 2,7 fois plus élevées chez les fumeuses non anémiées ($0,96 \pm 0,65$ µg/L) et 3,7 fois plus élevées chez les fumeuses anémiées ($1,30 \pm 0,92$ µg/L) que chez les non-fumeuses ($0,35 \pm 0,28$ µg/L). Il existait par ailleurs une relation inverse entre les concentrations sanguines de Cd et de transferrine. Ces résultats suggèrent que le risque de RCIU lié à l'exposition au Cd d'origine tabagique est majoré en cas d'anémie.

Taylor et al. 2016 (195) ont montré une association significative inverse du Cd-S prénatal chez 4191 femmes (grossesse unique, naissance vivante) avec le poids de naissance (β - 62,7 g, IC95% : -107,0 à -18,4) et la taille (-0,28 cm, IC95% : -0,48 à -0,07) pour l'ensemble des nouveau-nés. Lors de la stratification par sexe, Cd-S était associé négativement au PN (-87,1 g, IC95% : -144,8 à -29,4), PC (-0,22 cm, IC95% : -0,39 à -0,04) et taille (-0,44 cm, IC95% : -0,71 à -0,18) uniquement chez les nouveau-nés de sexe féminin. Il faut souligner cependant, que les Cd-S mesurées étaient globalement faibles puisque comprises entre 0,14 et 0,68 $\mu\text{g/L}$.

I.5.4. Discussion

Le Cd auquel la femme enceinte ou allaitante est exposée provient du tabagisme actif et/ou passif, des aliments, de l'eau, de l'air ou d'une exposition professionnelle. Les nombreuses adaptations ventilatoires, respiratoires, hématologiques, cardiaques, digestives et uronéphrologiques chez la femme enceinte facilitent l'absorption des éléments métalliques traces (EMT), dont le Cd (Moya J., 2014) (196). Le tabagisme féminin représente une source importante et évitable de Cd pendant la grossesse. Il faut rappeler que le tabagisme représente un apport journalier de 0,5 à 4 μg de Cd (108).

La concentration urinaire de Cd (Cd-U) est fréquemment utilisée comme biomarqueur de la charge corporelle de Cd liée à l'exposition chronique (alimentation, environnement, pollution de l'air intérieur de l'habitat via le tabagisme actif et/ou passif) (Lauwerys RR 1999) (197) et (Järup et al., et Akesson et al 2009)(155). Dans les différentes cohortes reportées dans la littérature, les femmes enceintes ont présenté des concentrations urinaires de Cd très variables, de moins de 0,5 à plus de 5 $\mu\text{g/g}$ Créatinine. Six études sur 9 rapportaient des concentrations Cd-U moyennes > 0,5 $\mu\text{g/g}$ Créatinine, donc supérieures à celles de la population générale (< 0,5 $\mu\text{g/gCr}$). Pourtant, dans ces 9 études les femmes enceintes fumeuses étaient sous-représentées ou exclues. Trois études utilisant une analyse de régression multiple ont montré un lien significatif entre la concentration urinaire de Cd et le poids de naissance en général (Kippler M. et al. (151) (Shirai et al de 2010) (146) Nishijo M. et al. (145) (153), mais parfois seulement chez les nouveau-nés de sexe masculin (Guo et al) (198).

La concentration sanguine de Cd est un biomarqueur d'intoxication récente, au cours des 120 jours précédant le prélèvement (197). Le Cd-S est moins bien corrélé à l'exposition que le Cd-U urinaire, mais traduit la concentration circulante de Cd qui serait donc plus sensible à l'apport de Cd d'origine tabagique (197). Les études où les femmes enceintes ont présenté des taux

Cd-S très variables, de 0,024 µg/L à plus de 5µg/L. Dans plusieurs de ces études les valeurs de Cd-S étaient basses, de l'ordre de celles retrouvées dans la population générale non fumeuse (< 1 µg/L). Il existait néanmoins une association significative inverse entre cette concentration (généralement considérée comme un biomarqueur d'exposition récente) (155,165) et le poids de naissance dans l'ensemble des études analysées, et une étude par sous-groupes a attribué l'essentiel de cette relation aux nouveau-nés de sexe féminin. Même à faible dose le Cd a des effets délétères sur le développement du fœtus.

Dans l'étude EDEN, les taux de Cd-S étaient significativement plus élevés chez les fumeuses (1,25 µg/L contre 0,80µg/L, $p < 0,001$). Une corrélation significative négative entre Cd-S et poids de naissance a été retrouvée uniquement chez les fumeuses ($r = 0,25$; $p < 0,001$), même si dans une autre étude le poids de naissance était significativement plus faible chez les nouveau-nés de mère fumeuse par rapport à celui des nouveau-nés de mère non fumeuse Menai et al. (159). La toxicité du Cd sur la croissance du fœtus s'exerce par le biais de son accumulation dans le placenta et de la perturbation de son fonctionnement. D'autre part, la relation étroite entre Cd-S et tabagisme indique la pertinence du Cd comme biomarqueur de la toxicité tabagique sur le développement du fœtus.

Ces résultats reflètent l'exposition à long terme parce que le Cd est un toxique cumulatif qui s'élimine très lentement (195). La présence de Cd²⁺ dans l'organisme est aussi associée à des atteintes pulmonaires, digestives, cardiaques, rénales et osseuses (Nordberg GFet al 2009) (107) .

Les différentes formes physico-chimiques du Cd lui permettent d'entrer en compétition avec la forme divalente des EMT essentiels (dits oligo-éléments) pour la croissance fœtale au niveau des transporteurs membranaires (Jumarie et al, 2001)(199). L'exposition au Cd peut altérer le métabolisme des oligo-éléments essentiels tels que le fer Akesson A., et al (2002) (150), Piasek M., et al (2004) (200), le magnésium Semczuk M., et al (2001) (201), le calcium Otha H., et al (2002) (202) et le zinc Brzoska MM., Moniusko-Jakoniuk (2001)(39) (203). Une carence de ces oligoéléments peut perturber le développement embryonnaire dans les trois premières semaines de la grossesse.

Les effets du Cd s'étendent au placenta, en particulier aux transporteurs membranaires actifs des superfamilles des transporteurs à ATP-binding cassette (ABC), et des solutés carriers (SLC). Globalement, l'expression de ces transporteurs est diminuée ou augmentée significativement chez les fumeuses par rapport au groupe témoin après exposition au Cd.

L'exposition au Cd peut altérer le métabolisme des oligo-éléments essentiels, dont le zinc, (Zn) nécessaire au développement du placenta et du fœtus.

L'organisme utilise les métallothionéines (MT1 et MT2) pour détoxifier le Cd. Cette superfamille de protéines est responsable de l'homéostasie, du transport des éléments métalliques traces (EMT) à l'état ionique, de la protection contre leur toxicité et contre le stress oxydatif. Il est retrouvé une activité importante des MT dans les reins, le foie et le placenta.

Le Cd s'accumule dans différents tissus ou organes cibles : poumons, foie, reins, placenta pendant la grossesse, ce qui provoque une augmentation de certains transporteurs membranaires qui sont des marqueurs de l'intoxication au Cd. Les MT1 et 2 servent à la détoxification du Cd. Pendant la grossesse, la présence de Cd dans le foie maternel va stimuler les ARNm des MT1 et MT2 afin de former un complexe Cd-MT1 ou Cd-MT2 pour éviter le passage de Cd dans le placenta. Dans le sérum maternel, pendant la grossesse, les complexes Cd-MT formés s'accumulent dans le rein ce qui peut causer des complications liées à la toxicité de ces complexes. Après exposition au Cd, les concentrations de MT1 et MT2 dans les cellules trophoblastiques augmentent de façon dose-dépendante, en rapport avec l'accumulation du Cd dans le placenta. La formation de complexes Cd-MT est plus importante, ce qui diminuerait le passage du Cd vers le fœtus. La surexpression des MT provoque également la formation de complexes Zn-MT, ce qui diminuerait la disponibilité du Zn pour le fœtus et pourrait expliquer les faibles concentrations de Zn retrouvées dans le sang de cordon. Le déficit ou la carence en Zn pourrait expliquer le retentissement sur le poids de naissance ou les caractéristiques du nouveau-né. Même si la transcription des gènes *MT* dans le placenta est induite à la suite d'une exposition au Cd, la formation de Cd-MT n'empêche pas totalement le transfert de Cd vers le fœtus via des transporteurs membranaires.

Quelques études ont mesuré de faibles taux de Cd et des quantités importantes de MT dans le foie et le rein du fœtus. Les MT fœtaux contribueraient comme chez l'adulte à réduire la toxicité du Cd dans une certaine mesure. Comme pour l'adulte les complexes Cd-MT1 et Cd-MT2 empêcheraient le passage du Cd (mais également du Zn) du foie fœtal aux cellules pendant le processus de développement du fœtus.

Le Cd environnemental est retrouvé dans le lait maternel selon Nishijo M. et al. (145). Les mères ayant une concentration de Cd urinaire élevée avaient également une forte concentration de Cd dans le lait maternel. Il semble que les cellules myoépithéliales des acini

à l'origine de la sécrétion lactée puissent activer ou inhiber le transport d'éléments essentiels : Zn, Se, Fe, Ca et Mg La présence de Cd dans les cellules myoépithéliales mammaires s'explique par une régulation négative de deux transporteurs membranaires ZnT2 et ZnT4 sous l'action du Cd.

I.5.5. Conclusion

Etant donné la très longue demi-vie du Cd dans l'organisme humain (de 15 à 30 ans,) sa toxicité même à faible dose, son accumulation dans tous les tissus dont le placenta, le sang de la mère et le sang du cordon, ses interactions avec les éléments métalliques traces essentiels, le Cd représente une réelle inquiétude pour la santé de la femme enceinte et du fœtus. L'exposition au Cd peut induire des modifications du développement fœtal, une diminution de la croissance fœtale voire un RCIU, une diminution de la taille ou du périmètre crânien du nouveau-né. Le tabac étant la première source de Cd chez la femme enceinte fumeuse ou subissant du tabagisme passif, et la seule totalement évitable, il serait intéressant de mieux documenter le seuil de toxicité pendant la grossesse sur le développement du placenta et le développement du fœtus et surtout de mettre en œuvre toutes les mesures possibles pour éviter le tabagisme, actif ou passif durant la grossesse.

Chapitre II. Etude ancillaire de l'étude T-CAFE : exposition foeto-placentaire au Cadmium et au monoxyde de carbone (CO)

II.1. Introduction

Le dernier rapport d'expertise du CNGOF-SFT a évalué l'association entre le tabagisme actif et la survenue de complications pendant la grossesse (10) Fausse couche précoce RR : 1,23 (1,16-1,30), grossesse extra-utérine RRa=1,73(1,23-2,32), anomalies congénitales ORa=1,01(0,96-1,07), hématome rétroplacentaire ORa=1,69 (1,62-1.76), placenta praevia OR=1,27 (1,18 -1,35), prématurité Ora=1,21 (1,19-1,24) , MFIU OR=1,36 (1,27-1,46), petit poids de naissance OR : 1,95 (1,76-2,16). En France, la prévalence du RCIU était de 8,9 % chez les enfants nés vivants en 2016. (127)(126). L'hypoxie chronique et l'altération des fonctions placentaires par des substances toxiques telles que le cadmium sont les hypothèses physiopathologiques avancées. (204)

L'objectif principal de notre étude ancillaire de *Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes* (T-CAFE) est de mesurer l'exposition au Cd liée à la fumée de tabac dans le sang de la mère, le placenta et dans le sang du cordon au moment de l'accouchement et de rechercher d'éventuelles associations entre ces mesures d'exposition et les caractéristiques du nouveau-né et le poids du placenta.

II.2. Matériel et méthode

L'étude a été menée à l'Hôpital Mère Enfant (HME) du CHU de Limoges. Notre étude ancillaire est réalisée à partir des données de l'étude *Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes*, étude interventionnelle à risque avec contrainte minime de catégorie 2 et monocentrique, menée à l'Hôpital Mère Enfant (HME) du CHU de Limoges. L'étude TCAFE a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II en date de l'avis (amendement n°3) février 2020 dont le numéro ID-2018-A02514-51.

De mars 2019 à octobre 2021, les données ont été recueillies. L'étude TCAFE est un essai clinique comparatif, randomisé, en deux bras parallèles (expérimental avec la mesure du CO expiré versus prise en charge habituelle du tabagisme) avec inclusion de 70 femmes enceintes fumeuses lors de leur première consultation de grossesse (au plus tard, à la 24ème SA) et 29 patientes enceintes « strictement non fumeuses ». Les données ont été recueillies de mars 2019 à octobre 2021. Pour raisons budgétaires l'exploration des objectifs secondaires toxicologiques a été restreinte, en plus du dosage d'HbCO sur sang maternel et cordonal

uniquement au dosage du Cadmium dans le sang maternel, placentaire, le sang cordonal et le placenta.

II.3. Critères d'inclusion

II.3.1. Critères d'inclusion « femmes enceintes fumeuses » (FEF)

Il s'agissait du groupe des femmes enceintes se déclarant fumeuses à l'inclusion (au moins une cigarette par jour), âgées d'au moins 18 ans. Elles devaient avoir consulté à l'Hôpital Mère Enfant (HME) du CHU de Limoges avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (SA), avoir été suivies pendant toute leur grossesse et accoucher à l'HME. Elles devaient également être affiliées à un régime de sécurité sociale. La participation à l'étude T-CAFE avec prélèvements pour dosages de toxiques dont le cadmium était validée pour chaque patiente après avoir signé son consentement.

II.3.2. Critères inclusion « femmes enceintes non-fumeuses » (FEnF)

Femme déclarant ne pas être fumeuse (être totalement sevrée depuis plus d'un an et avoir fumé moins de 100 cigarettes dans sa vie entière) avant le début de la grossesse en cours et

- dont le partenaire et la famille ne fument pas,
- Non significativement exposée au tabac (en milieu professionnel notamment)
- Avec une mesure de CO dans l'air expiré < 3 ppm.
 - Agées d'au moins 18 ans.
 - Consultant à l'HME du CHU de Limoges avant la 24^{ème} SA.
 - Désirant être suivie pour toute sa grossesse à l'HME.
 - Désirant accoucher à l'HME.
 - Acceptant de participer à l'étude
 - Affiliée à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale

II.4. Critères de non-inclusion

II.4.1. Critères de non- inclusion femmes enceintes fumeuses (FEF)

Les critères de non-inclusion sont pour l'ensemble des groupes des Femmes enceintes fumeuses (FEF) ou non-fumeuses (FEnF) concernant les patientes

- présentant les critères sociaux et / ou juridiques suivants : tutelle, curatelle, sauvegarde de justice.

- en incapacité de comprendre les objectifs de l'étude et les contraintes du protocole
- présentant une hypertension artérielle ;
- diabétique
- présentant une hypothyroïdie
- ou ayant accepté de faire un don de sang du cordon dans le cadre d'un autre protocole

II.5. Randomisation (uniquement les femmes enceintes fumeuses)

Après signature du consentement, la randomisation des femmes enceintes fumeuses (FEF) a été effectuée électroniquement via l'e-CRF lors de la visite d'inclusion. Elle a été réalisée par la sage-femme ou le médecin, pour affecter la patiente dans l'un des deux groupes :

- groupe contrôle (FEF contrôle), avec la prise en charge a été habituelle sans mesure du CO dans l'air expiré et avec remise de la plaquette d'information sur l'arrêt du tabac ;
- groupe expérimental ou bras expérimental (FEF-CO) : mesure du CO dans l'air expiré avec restitution et commentaire du résultat lors de la consultation ;

La randomisation a été réalisée de manière non stratifiée par blocs de tailles variables, ratio 1:1.

II.6. Collecte des données

Lors de chaque visite de suivi habituelle, mensuelle (+/- 2 semaines), le consultant, sage-femme / IDE / médecin a relevé pour les patientes des 2 groupes de femmes enceintes fumeuses :

- le nombre de cigarettes quotidiennes fumées (le chiffre zéro dans le cas où la patiente a arrêté de fumer),
- les paramètres habituels du suivi prénatal,
- l'éventuel traitement (traitement nicotinique substitutif) et le suivi (recours à la sage-femme tabacologue ou un autre professionnel).

Pour les patientes du groupe expérimental uniquement, une mesure du CO expiré a été réalisée, avec restitution du résultat par le consultant.

Les données post-accouchement suivantes ont été colligées pour les 3 groupes : poids de naissance, périmètre crânien, âge gestationnel, score d'Apgar, hémorragie de la délivrance ou non, mode d'accouchement (voie basse avec ou sans extraction, césarienne pendant le travail ou en urgence). Le calcul du percentile du poids de l'enfant à la naissance a été réalisé

selon les courbes de l'AUDIPOG, conformément à la prise en charge habituelle à l'HME. Le poids de la mère retenu est celui de la dernière visite avant l'accouchement.

Tableau 11 : Score EPICES(205)

Les 11 questions du score Epices			
N°	Questions	Oui	Non
1	Rencontrez-vous parfois un travailleur social ?	10,06	0
2	Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ?	-11,83	0
3	Vivez-vous en couple ?	-8,28	0
4	Êtes-vous propriétaire de votre logement ?	-8,28	0
5	Y-a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ?	14,80	0
6	Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ?	-6,51	0
7	Êtes-vous allé au spectacle au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
8	Êtes-vous parti en vacances au cours des 12 derniers mois ?	-7,10	0
9	Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ?	-9,47	0
10	En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous héberger quelques jours en cas de besoin ?	-9,47	0
11	En cas de difficultés, il y a-t-il dans votre entourage des personnes sur qui vous puissiez compter pour vous apporter une aide matérielle ?	-7,10	0
	Constante	75,14	

Calcul du score : chaque coefficient est ajouté à la constante si la réponse à la question est oui.

II.7. Prélèvements

Tous les prélèvements ont été réalisés à l'accouchement, conformément à la procédure de l'étude et au consentement éclairé qui a été obtenu pour toutes les femmes enceintes fumeuses et non-fumeuses.

II.7.1. Prélèvement de sang total de la mère

Le prélèvement de sang total de la mère a été réalisé sur un tube sec de 7 mL BD Vacutainer® à bouchon bleu royal :

- sur le cathlon au moment de sa pose et raccord de la perfusion ;
- ou sur le bras opposé à la perfusion dans les 2 heures du postpartum,

II.7.2. Prélèvement du sang du cordon artériel ou veineux

Le prélèvement du sang du cordon artériel ou veineux a été réalisé à l'aide d'une seringue de gazométrie sanguine pour mesurer la carboxyhémoglobine (HbCO) sur l'automate ABL puis le reste du prélèvement transféré dans un tube sec de 7 mL pour envoi au laboratoire.

II.7.3. Prélèvement placentaire

Le prélèvement placentaire a été réalisé après examen et pesée du placenta. Un fragment de placenta d' au moins 1 cm x 1cm x 1cm, comportant de l'amnios et du chorion, a été prélevé avec une pince Kocher et une paire de ciseaux avec et ce fragment a été placé dans un pot à prélèvement pour envoi au laboratoire.

II.8. Critères de jugement

II.8.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de notre l'étude ancillaire à l'étude T-CAFE est la mesure des concentrations de cadmium (Cd) dans le sang maternel, sang de cordon et le placenta. Les différentes concentrations de Cd dans ces différents milieux biologiques ont été mesurées par spectrométrie de masse d'induction plasma (ICP-MS).

II.8.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaire étaient :

- Les caractéristiques cliniques du nouveau-né : poids, taille, score d'APGAR, périmètre crânien, malformations.
- Les déterminants potentiels de l'arrêt du tabac, notamment : âge, IMC, parité, poids du placenta, nombre de cigarettes fumées par jour à l'inclusion et à l'accouchement, précarité évaluée par le score EPICES, taux de CO dans l'air expiré à l'inclusion pour les femmes FEF-CO et les FEF du groupe expérimental, taux de CO dans l'air expiré à l'accouchement pour les FEF-CO et FEF contrôle, les femmes enceintes non fumeuses FEnF contrôle (négatifs),
- L'intention d'allaitement maternel, déclarée par la mère au moment de l'accouchement
- La survenue de complications de la grossesse ou de la délivrance : rupture prématurée des membranes, prématurité, retard de croissance in utero (RCIU), mort fœtale in utero ou périnatale, hémorragie de la délivrance.

Tableau 12 : Différents temps de l'étude T-CAFE : pré-inclusion et visites

	Pré inclusion	Inclusion T 0 (au plus tard à 24 SA)	Visite consultation de suivi de grossesse (16, 20) 24, 28, 32, 36 SA +/-2 semaines	Visite pré-anesthésie	Visite de fin d'étude Accouchement
Information donnée à la patiente	✓				
Vérification des critères d'éligibilité	✓	✓			
Consentement éclairé		✓			
Randomisation		✓ groupes FEF-CO et FEF			
Questionnaire EPICES*		✓ groupes FEF-CO et FEF + FEnF	✓(complément de l'inclusion si nécessaire)	✓(complément de l'inclusion si nécessaire)	✓(complément de l'inclusion si nécessaire)
Information et Remise du plaquette d'information sur arrêt de tabac*		✓ groupes FEF-CO et FEF			
Examen clinique		✓	✓		✓
Mesure CO*		✓ groupe FEF-CO uniquement	✓ groupe FEF-CO uniquement		✓
Recueil du souhait d'allaiter à l'accouchement					✓ groupes FEF-CO et FEF + FEnF
Prélèvement de sang total de la mère pour analyse des composés toxiques et cancérigènes*					✓ groupes FEF-CO et FEF + FEnF
Prélèvement d'un fragment placentaire pour analyse des composés toxiques et cancérigènes*					✓ groupes FEF-CO et FEF + FEnF
Prélèvement de sang de cordon pour analyse des composés toxiques et cancérigènes*					✓ groupes FEF-CO et FEF + FEnF
Recueil statut fumeur* (nb de cigarette, arrêt, moyens)					✓ F groupes FEF-CO et FEF
Recherche des EI		✓	✓		✓

II.9. Méthode d'analyse des prélèvements

Le cadmium élémentaire (^{111}Cd isotope de quantification et ^{112}Cd isotope de confirmation) est dosé par spectrométrie de masse d'induction plasma (ICP-MS). Dans cette technique, la source thermique (plasma) fournit aux atomes contenus dans la solution analysée, l'énergie nécessaire à leur ionisation. Ces ions sont ensuite triés selon leur rapport masse/charge (m/z) par l'analyseur quadripolaire. Transmis au détecteur, chaque ion génère alors un courant proportionnel au nombre d'atomes présents dans l'échantillon. Le dosage est effectué par étalonnage interne où l'étalon interne utilisé est l'Indium (^{115}In). La gamme d'étalonnage est composée de 6 points de calibration couvrant des concentrations entre 0,1 et 20 $\mu\text{g/L}$ (le premier point de gamme étant la limite de quantification de la méthode). Pour les dosages dans le sang, une prise d'essai de 200 μL de sang est diluée au 1/8ème dans du NH_4OH 0,1M contenant l'étalon interne. Pour les échantillons de placentas, une minéralisation préalable à l'aide d'acide nitrique pur a été nécessaire. Ainsi, 100 mg environ de placenta ont été incubés à 70°C dans 1 mL d'acide nitrique pur pendant 3 h. Les solutions des placentas minéralisés étaient traitées de la même manière que le sang.

II.10. Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées dans le service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 8.4.3. Les analyses suivent les recommandations CONSORT modifiées de 2010 ((206). Le risque alpha est fixé à 5%. Un diagramme de flux est établi et les caractéristiques des patientes à l'inclusion sont présentées et comparées entre les 2 bras (figure 6). Les valeurs manquantes sont décrites mais non remplacées. La comparabilité des caractéristiques de base sera présentée. Si la comparabilité n'est pas assurée, les analyses comparatives sont systématiquement ajustées.

Des statistiques descriptives ont été utilisées pour évaluer les caractéristiques de l'étude et les proportions des données relatives à l'accouchement et à l'issue de la grossesse dans les différents groupes des femmes enceintes fumeuses groupe contrôle (+) (FEF control (+), Femme enceintes non fumeuses (FEnF contrôle (-)), les femmes enceintes fumeuse (FEF-CO) et parmi elles celles qui n'ont pas arrêté de fumer pendant la grossesse (FEF-CO quit).

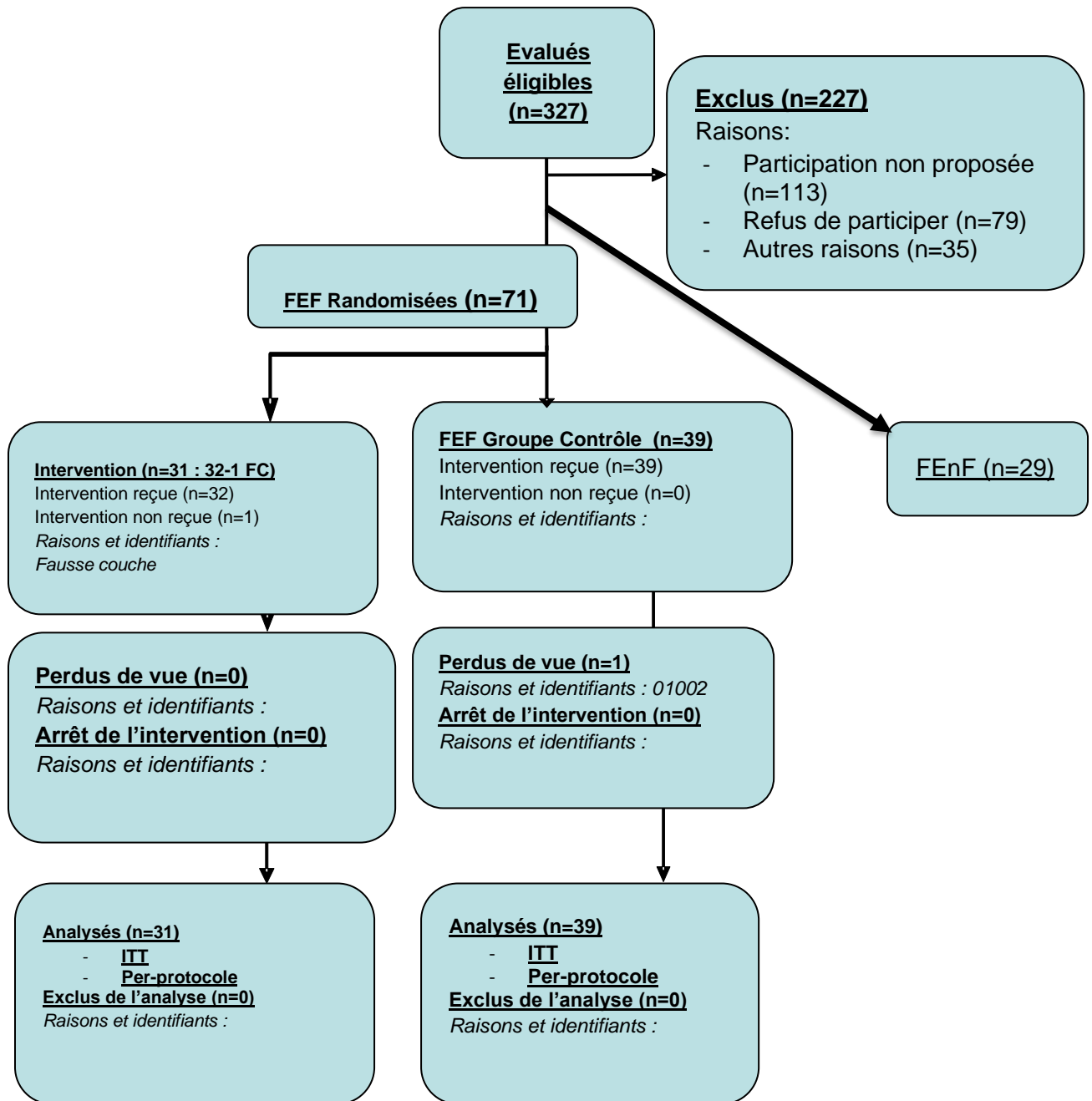
Une comparaison des concentrations placentaires de cadmium entre les groupes FEF contrôles (+), FEnF controls (-), FEF-CO no quit, FEF-CO quit a été réalisée avec le test de comparaisons multiples de Sidak. La corrélation multilinéaire de la concentration placentaire en Cadmium tous groupes confondus a été testée avec l'ensemble des covariables suivantes : âge gestationnel, poids de naissance, périmètre crânien, CO expiré, nombre de cigarettes fumées à l'inclusion et nombre de cigarettes à l'accouchement. La régression multilinéaires du CO expiré avec l'ensemble des covariables suivantes a été testé : âge gestationnel, poids de naissance, périmètre crânien, CO expiré, nombre de cigarettes fumées à l'inclusion et nombre de cigarettes à l'accouchement, cadmium placentaire et carboxyhémoglobine (HbCO) maternel. Les résultats sont présentés avec leurs équations et les valeurs p associées, et les intervalles de confiance à 95 %. Les valeurs $p < 0,05$ ont été considérées comme significatives.

II.11. Recrutement

La première patiente a été incluse le 26/03/2019. Les inclusions ont été temporairement interrompues du 25/03/2020 au 30/06/2020 du fait de l'épidémie COVID-19. La dernière patiente a été incluse le 21/01/2021 et l'arrêt définitif des inclusions a été déclarée par le promoteur le 01/02/2021 : du fait d'un recrutement insuffisant au regard des objectifs du protocole.

II.11.1. Flow chart de l'étude T-CAFE

Figure 5 : Flow chart des femmes enceintes participantes à l'étude T-CAFE



II.12. Analyses descriptives

Les variables quantitatives sont décrites en utilisant la moyenne \pm l'écart-type (SD) ou la médiane et intervalle interquartile. Les variables qualitatives sont décrites en utilisant des fréquences et des pourcentages. L'intervalle de confiance à 95% des pourcentages est calculé en utilisant la méthode exacte.

II.12.1. Population d'analyse

La population d'analyse en intention de traiter (ITT) est constituée de 71 femmes enceintes fumeuses (FEF), réparties en deux groupes : 32 FEF avec mesure CO (FEF-CO, groupe expérimental) et 39 FEF bénéficiant des soins habituels (FEF-contrôle, groupe contrôle) ainsi que d'une cohorte de 29 femmes enceintes non-fumeuses (FEnF).

Une patiente a été exclue pour constituer la population per-protocole (PP) : une des 32 FEF-CO a présenté une fausse couche 2 semaines après son inclusion, et a donc été exclue du groupe si bien que tous les résultats ont été obtenus sur le groupe de 31 FEF-CO évaluables. Les tableaux 1 à 3 résument les caractéristiques des patientes et des nouveau-nés et la nature des groupes, ainsi que les résultats des critères de jugement principal et secondaire.

II.12.2. Analyse du critère de jugement principal

Pour rappel, le critère de jugement principal était le taux d'arrêt du tabagisme à l'accouchement, défini selon les critères suivants :

- le déclaratif de la patiente : déclarant avoir arrêté de fumer pendant la grossesse (en précisant le mois d'aménorrhée de l'arrêt)
- un taux de CO expiré à l'accouchement < 3 ppm

L'analyse principale a été effectuée en per-protocole.

L'incidence cumulée de l'arrêt du tabac à l'accouchement est comparée entre les 2 bras par des tests du Chi² ou tests exacts de Fisher (selon les conditions d'application). De même, le risque relatif du bras intervention vs. bras contrôle et la différence de risque entre les deux bras sont calculés. En cas de comparabilité douteuse entre les groupes à l'origine, cette analyse est ajustée sur les dissemblances identifiées (régression multivariée).

La proportion de participantes fumeuses à l'inclusion, ayant arrêté leur tabagisme durant la grossesse, qui était l'objectif principal, n'a pas été significativement plus importante dans le groupe de FEF ayant bénéficié de la mesure du CO expiré durant la grossesse que dans le groupe des FEF contrôle (16,1% et 15,4%, respectivement, NS), peut-être en raison du nombre trop restreint de sujets dans chacun des deux groupes : 31 FEF-CO et 39 FEF-contrôle. La durée moyenne de grossesse sans tabagisme actif (« nombre de jours d'arrêt ») chez les patientes ayant arrêté n'était pas significativement différente non plus (140±21j et 157±37j, respectivement, NS) (Tableau 14).

Ces faibles taux d'arrêt dans chacun des 2 groupes, nettement en-dessous du taux attendu pour les FEF-contrôle (soit environ 22%, taux moyen obtenu antérieurement (cf. étude Tabac Grossesse Vulnérabilité) tiennent probablement au contexte global et aux difficultés particulières créées par la crise COVID-19.

II.12.3. Analyse des critères de jugement secondaires

II.12.3.1. Statut tabagique de la patiente

Statut tabagique de la patiente : arrêt effectif ou non du tabac ou substitution par la e-cigarette. Le recueil déclaratif de l'arrêt du tabac ou de la substitution par la e-cigarette n'a pas été réalisé par les investigateurs. L'arrêt du tabac entre l'inclusion et l'accouchement a donc été estimé par un taux de CO dans l'air expiré <3 ppm. Pour la même raison, aucune analyse statistique de substitution par la e-cigarette n'a pu être réalisée

II.12.3.2. Critères d'exposition

II.12.3.2.1. Exposition maternelle

Le protocole prévoyait d'évaluer l'exposition maternelle, placentaire et fœtale aux composés toxiques et cancérigènes suivants (objectifs 1a, 2a, 3a et 4) : taux de carboxyhémoglobine (HbCO), concentration en anabasine, Cadmium, et 35 composés toxiques et cancérigènes (composés organiques volatils, dérivés carbonyle, nitrosamines, hydrocarbures aromatiques polycycliques), dans le sang maternel, le sang de cordon et le placenta, au moment de l'accouchement, mesurés chez toutes les patientes. Le Cadmium a été mesuré dans le sang maternel chez toutes les patientes.

II.12.3.2.2. Exposition fœtale

L'exposition fœtale au CO a pu être évaluée, grâce à la mesure de l'HbCO dans le cordon : Le Cadmium a été mesuré dans le sang du cordon et dans un fragment placentaire.

II.12.3.2.3. Autres toxiques

Les autres toxiques n'ont pas pu être recherchés pour l'instant dans les échantillons prélevés, faute de financement complémentaire.

- De même les glycols (objectif 3a) n'ont pas pu être dosés pour l'instant dans les

échantillons prélevés, faute de financement complémentaire.

II.12.3.3. Critères cliniques (objectifs 1b, 2b,3b)

Les critères cliniques (objectifs 1b, 2b, 3b) : toutes les comparaisons ci-dessous sont dans l'ordre FEF-CO vs. FEF-contrôle

II.12.3.3.1. Complications de la grossesse ou de la délivrance

- Complications de la grossesse ou de la délivrance : rupture prématurée des membranes, prématurité, retard de croissance in utero (RCIU), mort fœtale in utero ou périnatale, hémorragie de la délivrance.

II.12.3.3.2. Caractéristiques cliniques du nouveau-né

- Caractéristiques cliniques du nouveau-né : poids, taille, score d'APGAR, périmètre crânien, malformations (Tableau 15).

II.12.3.3.3. Intention d'allaiter

- Intention d'allaitement maternel, déclarée par la mère au moment de l'accouchement (objectifs 1c, 2c, 3c)

II.12.3.3.4. Taux de CO expiré

- Taux de CO expiré au cours de la grossesse et à l'accouchement (objectif 4) : CO dans l'air expiré à l'accouchement (ppm) (Tableau 14)

II.12.3.3.5. Déterminants potentiel de l'arrêt du tabac

- Déterminants potentiels de l'arrêt du tabac, notamment : âge, parité, précarité évaluée par le score EPICES, histoire du tabagisme avant la grossesse, mesure du CO expiré, etc. (objectif 5).
- L'analyse de régression multilinéaire des facteurs associés à l'arrêt du tabac (évalué par un taux de CO dans l'air expiré <3 ppm, faute de recueil des déclarations des patientes à l'accouchement) chez 67 patientes FEF-contrôle ou FEF-CO sans données manquantes, ne trouve aucune variable significative parmi :
 - Age à l'inclusion, IMC, Cigarettes/jour à l'inclusion
 - Nombre de paquets-années
 - Conjoint fumeur O/N
 - Score EPICES

II.1. Résultats

II.1.1. Caractéristiques de notre population

Les caractéristiques des femmes enceintes fumeuses et non fumeuses sont présentées dans les tableaux 13 et 14.

Tableau 13 : Caractéristiques des femmes enceintes fumeuses et non fumeuses

Caractéristiques des patientes à l'inclusion (moyenne ± ET)	IMC	Age gestationnel (SA)	Paquet-années	Nb cig./j	Conjoint fumeur (%)	Score EPICES
FEF	25,3 ± 7,6	17,6 ± 3,2	9,5 ± 5,7	9,4 ± 5,9	71,8%	27,7 ± 16,8
FEnF	24,7 ± 5,1	14,7 ± 3,0	NA	NA	NA	16,1 ± 18,11

Tableau 14 : Caractéristiques des FEF contrôle, FEF CO et FEnF

	FEF contrôle n=39	FEF mesure du CO n=31	FEnF n=29
Nombre			
Âge (ans)	29.3 ± 5.9		30.1 ± 4.6
Primipare pare	33 (47,10 %)		14 (48,27 %)
Second pare	19 (27,10)		7 (24,13 %)
Ill pare et plus	18 (25,7 %)		8 (27,58 %)
Autres antécédents obstétricaux			
GEU	5 (7,1 %)		0
Fausse couche précoce (FCP)	21 (30,0 %)		8 (27,6 %)
IVG	37 (52,9 %)		2 (6,9 %)
Artisan commerçant ou profession intellectuelle supérieure	1,2 %		20,7 %
Profession intermédiaire	14,3 %		37 %
Employées	46,8 %		24,8 %
Aucune activité professionnelle	37,7 %		17,5 %
IMC (poids/taille)	25.2 ± 7.5	25.3 ± 6.9	24.7 ± 5.1
Score EPICES	27.1 ± 16.8	27.3 ± 17.0	16.1 ± 18.1
Nbre de cigarettes/j :			
- Inclusion	9,4 ± 5,9	9,5 ± 6,0	-
- Accouchement No quit	15,5±10,7	6,7±5,4	-
Conjoint fumeur (oui) :	87.2% (34/39)	93.6% (29/31)	Non*
Nbre de cigarettes/j :	17 ± 4 cig/j	11± 5 cig/j	
Age gestationnel à l'inclusion	17,6 ± 3,2		14,7 ± 3,0
Taux d'arrêt %	15.4 (6/39)	16.1 (5/31)	-
CO à l'inclusion (ppm)	Non**	5.1 ± 4.2	
Nombre de jours d'arrêt (j)	(n=6) 157±37	(n=5) 140±21	-
Accouchement voie basse (%)	82,0%	87.1%	79.3%
Césarienne (%)	18,0%	12.9%	20.7%
Hémorragie (%)	5.1%	3.2%	6.9%

* critère inclusion ; **critère protocole

- Hémorragie de la délivrance (Tableau14) : 1/31 vs. 2/39, p>0,999 (test exact de Fisher), NS

Dans le groupe des femmes enceintes fumeuses (n=70) (FEF contrôle et FEF-CO) elles étaient pour 47,10 % d'entre elles primipares avec un âge moyen de $29,3 \pm 5,9$ [19 à 42 ans], un Indice de masse corporelle (IMC) de $25,2 \pm 7,5$ Kg/m², un âge gestationnel moyen à l'inclusion était de $17,6 \pm 3,2$ semaines d'aménorrhées (SA). Nous avons noté des antécédents de grossesse extra-utérine (GEU) dans 7,1 % des cas et de FCP dans 30,0 % des cas

37,7 % d'entre elles n'avaient aucune activité professionnelle. Pour l'ensemble de ce groupe, le score moyen au questionnaire EPICES (*Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les centres de santé*) était de $27,1 \pm 16,8$.(Tableau 13)

Elles fumaient dans 64,9 % des cas uniquement des cigarettes manufacturées et dans 27,2% du tabac à rouler, dans 7,9 % les deux.

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de $38,3 \pm 3,58$ (SA) [32 à 42]. Le poids moyen de naissance était 2946 ± 476 g. Le nombre moyen de jours d'arrêt était de 157 ± 37 jours.

Dans le bras FEF-CO expérimental , la concentration moyenne de CO dans l'air expiré à l'inclusion était de $5,1 \pm 4,2$ ppm (0 à 14), à l'accouchement était de $2,1 \pm 2,4$ ppm (plage : 0 à 7), soit une diminution moyenne de $3,0 \pm 1,73$ ppm . La concentration moyenne de CO dans l'air expiré des femmes enceintes du groupe contrôle (FEF contrôle (-) à l'accouchement était de $4,15 \pm 2,7$ ppm [0 à 10].

Concernant les femmes FEF-CO quit, le nombre moyen de jours d'arrêt objectivé avec la mesure du CO expiré était de 140 ± 21 j. Le score EPICES était également élevé avec 27.3 ± 17.0 .

Les caractéristiques du groupe contrôle (-) des femmes enceintes non fumeuses (FEnF) n=27, l'âge moyen des femmes était de $30,1 \pm 4,6$ [23 à 38 ans], l'Indice de masse corporelle (IMC) était de $24,7 \pm 5$ Kg/m², l'âge gestationnel moyen à l'inclusion est de $14,7 \pm 3,0$ semaines d'aménorrhée (SA). Nous avons noté des antécédents de FCP dans 27,6% des cas. 20,7 % d'entre elles étaient artisans, commerçants ou avaient une profession intellectuelle supérieure. Concernant les femmes FEF-CO quit, le nombre moyen de jour d'arrêt objectivé avec la mesure du CO expiré était de 140 ± 21 j. Le score EPICES était également élevé avec 27.3 ± 17.0 . (Tableau 13).

L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de $39,51 \pm 1,08$ (SA) [32 à 42) et le poids moyen à la naissance de 3295 ± 404 g (2660 à 4290 g). Dans 100 % des cas elles déclaraient n'avoir jamais fumé. Leur concentration moyenne de CO dans l'air expiré à l'accouchement

était $0,14 \pm 0,45$ ppm. Sur l'ensemble de la grossesse, le nombre moyen de jour d'arrêt était $140,3 \pm 38$ j.

Tableau 15 : Caractéristiques des nouveau-nés de l'étude T-CAFE

	Nouveau-nés FEF contrôle	Nouveau-nés FEF mesure du CO	Nouveau-nés FEnF
Nombre	n=39	n=31	n=29
Poids de naissance† Moyen (g)	2946 ± 476	3241 ± 499	3295 ± 404
• Mères No quit	2921 ± 499	3209 ± 499	-
• Mères Quit	3084 ± 312	3380 ± 685	-
• <2500g (%)	15.2 % (5/33)	6.5 % (2/31)	0%
• Percentiles AUDIPOG	37,3±19,3	40,6±28,6	47,9±26,6
Poids moyen placenta (g)	564±135	585±124	589±140
Âge gestationnel (SA)	38,3 ± 2,3	39,4 ± 1,8	39,5 ± 1,1
• Mères No quit	38,2 ± 2.4	39,2 ± 1.9	-
• Mères quit	39,0 ± 1.4	40,6 ± 1.4	-
• <37 SA (%)	10,2 % (4/39)	7,7% (2/26)	0%
Périmètre crânien (cm)	33,95 ± 1.19	34,10± 1.24	34.76 ± 1.0
• Mères No quit	34,05 ± 1.19	34,35 ± 1.41	-
• Mères quit	33,83 ± 1.15	34,10 ± 0.40	-
CO à l'accouchement (ppm)	2,28 ± 2.851	1,9± 2,0	0,15 ± 0,45
HbCO au cordon à l'accouchement (n=25) %	1,13 ± 1,37	0,76 ± 1,15	0,1 ± 0,18
Allaitement maternel (%)	46,2 %	44,5%	76%
Allaitement artificiel (%)	53,8%	55,5%	24%
Apgar à 1 min	9,1 ± 1,7	9,1 ± 1,7	9,6 ± 1,2
Apgar à 3 min	9,6 ± 1,1	9,6 ± 1,1	9,7 ± 0,8
Apgar à 5 min	9,8 ± 0,8	9,8 ± 0,6	9,8 ± 0,6

* critère inclusion ; **critère protocole

†Test non paramétrique de Kruskal-wallis : comparaison des poids de naissance des 3 groupes significative $p < 0,0056$;

- Taux de CO expiré à l'accouchement(objectif 4) : $1,9 \pm 2,0$ vs. $2,28 \pm 2,85$ ppm, $p = 0,568$ NS
- $0,76 \pm 1,15\%$ chez les FEF-CO vs. $1,13 \pm 1,37\%$ chez les FEF-contrôles, $p < 0,05$ (Tableau 15).
- Poids : $3241 \pm 499g$ vs $2946 \pm 476g$, $p = 0,1910$, NS
- Prématurité (âge gestationnel < 37SA, cf. Tableau 3) : 2/26 vs. 4/39, $p > 0,999$ (test exact de Fisher), NS
- Retard de croissance in utéro (Poids de naissance < 2500 g) : 2/31 vs. 5/33, $p = 0,4276$ (test exact de Fisher), NS
- Périmètre crânien : $34,10 \pm 1,24cm$ vs. $33,95 \pm 1,19$ cm, $p = 0,2815$, NS
- Score d'APGAR
 - Apgar à 1 min : $9,1 \pm 1,7$ vs. $9,1 \pm 1,7$, $p > 0,999$, NS
 - Apgar à 3 min : $9,6 \pm 1,1$ vs. $9,6 \pm 1,1$, $p > 0,999$, NS
 - Apgar à 5 min : $9,8 \pm 0,6$ vs. $9,8 \pm 0,8$, $p > 0,999$, NS
 - Malformations : aucune
- Intention d'allaitement maternel, déclarée par la mère au moment de l'accouchement (objectifs 1c, 2c, 3c) : 44,5% vs. 46,2%, NS

La comparaison des poids de naissance entre les 3 groupes FEF contrôle (+) , FEF-CO expérimental et FEnF contrôle (-) a montré une différence significative avec $p < 0,0056$. Les comparaisons multiples poids de naissance ont montré une différence significative des poids de naissance des nouveau-nés FEnF versus des nouveau-nés de mère FEF contrôle (+) $p < 0,0077$. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les poids de nouveau-nés des FEnF versus nouveau-né FEF mesure du CO, $p > 0,99999$.

Tableau 16 : Description des concentrations placentaires de cadmium dans chaque groupe

	FEF controls (+)	FEnF controls (-)	FEF-CO no quit	FEF-CO quit
Number of values	29	27	18	5
Minimum	4,400	3,600	4,000	4,300
Maximum	34,40	27,20	19,10	11,70
Range	30,00	23,60	15,10	7,400
Mean	18,57	11,52	10,41	8,980
Std. Deviation	8,232	5,688	4,567	2,986
Std. Error of Mean	1,529	1,095	1,076	1,335
Geometric mean	16,69	10,19	9,462	8,473
Geometric SD factor	1,636	1,686	1,583	1,505

II.1.2. Comparaison des concentrations placentaires de cadmium

Les niveaux de cadmium sanguin maternel et cordonal étaient inférieurs à la limite de détection pour l'ensemble des groupes FEF contrôle, FEF-CO expérimental et FEnF. Le cadmium placentaire a été détecté dans tous les groupes des femmes enceintes fumeuses et non fumeuses.

II.1.2.1. Comparaison des concentrations placentaires de cadmium

La figure 7, présente la comparaison des concentrations placentaires de cadmium obtenues par spectrométrie de masse d'induction plasma entre les différents groupes à l'accouchement. Les concentrations placentaires de cadmium les plus élevés ont été retrouvés dans le groupe de FEF controls (+) qui avaient déclaré une consommation moyenne journalière de cigarettes de $14,75 \pm 9,52$. Les FEF du groupe expérimental : FEF-CO avaient une consommation moyenne de $9,4 \pm 5,9$ et $9,5 \pm 6,0$ cigarettes par jour.

L'analyse statistique du test Sidak par multiple comparaison montre que la comparaison des moyennes des concentrations de cadmium placentaires en ng/L entre les groupes FEF

controls (+) versus FEF-CO no quit est très significative pour 8,158 ng/L [3,050 à 13,27] avec IC 95% $p < 0,004$. Il est retrouvé également une différence significative lors de la comparaison des concentrations moyennes de cadmium placentaires en ng/L entre les groupes FEF controls (+) versus FEF-CO quit pour 9,589 ng/L [1,346 à 17,83] avec IC 95%, $p < 0,0150$. Il faut remarquer que le dosage du cadmium placentaire du groupe FEnF contrôls (-) était inférieur au groupe FEF control(+) mais supérieur aux groupes FEF-CO no quit et FEF-CO quit. (Figure 6 et tableau 17).

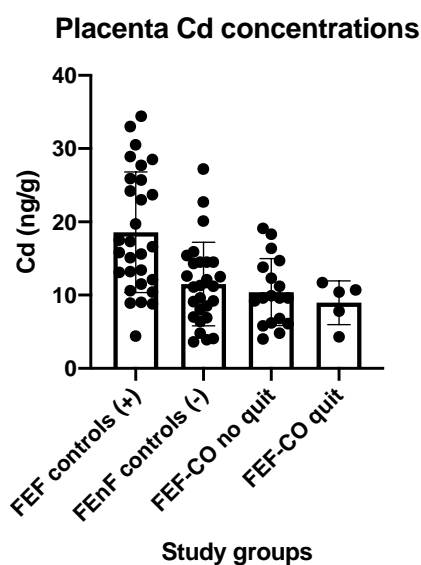


Figure 6 : Comparaison des concentrations placentaires de cadmium entre les groupes de l'étude

Tableau 17 : Comparaison des concentrations placentaires de cadmium entre les groupes

Sidak's multiple comparisons test	Mean Diff.	95,00% CI of diff.	Significant	Summary	Adjusted P Value				
FEF controls (+) vs. FEF-CO no quit	8,158	3,050 to 13,27	Yes	***	0,0004				A-C
FEF controls (+) vs. FEF-CO quit	9,589	1,346 to 17,83	Yes	*	0,0150				A-D
FEnF controls (-) vs. FEF-CO no quit	1,107	-4,072 to 6,287	No	ns	0,9861				B-C
FEnF controls (-) vs. FEF-CO quit	2,539	-5,749 to 10,83	No	ns	0,9355				B-D
FEF-CO no quit vs. FEF-CO quit	1,431	-7,174 to 10,04	No	ns	0,9956				C-D
Test details	Mean 1	Mean 2	Mean Diff.	SE of diff.	n1	n2	t	DF	
FEF controls (+) vs. FEF-CO no quit	18,57	10,41	8,158	1,938	29	18	4,209	75	
FEF controls (+) vs. FEF-CO quit	18,57	8,980	9,589	3,128	29	5	3,066	75	
FEnF controls (-) vs. FEF-CO no quit	11,52	10,41	1,107	1,965	27	18	0,5634	75	
FEnF controls (-) vs. FEF-CO quit	11,52	8,980	2,539	3,145	27	5	0,8072	75	
FEF-CO no quit vs. FEF-CO quit	10,41	8,980	1,431	3,265	18	5	0,4383	75	

II.1.2.2. Covariables de la concentration placentaire de Cadmium analysées

Tableau 18 : Covariables de la concentration placentaire de Cadmium analysées

	Age gestationnel (SA)	Poids de naissance (g)	Périmètre crânien (cm)	CO dans l'air expiré (ppm)	Nb de cigarette/j inclusion	Nb de cigarette/j accouchement
Number of values	99	99	92	80	100	99
Minimum	15,00	32,00	29,50	0,000	0,000	0,000
Maximum	42,00	4290	37,00	10,00	25,00	30,00
Range	27,00	4258	7,500	10,00	25,00	30,00
Mean	38,80	3109	34,34	1,425	6,690	4,788
Std. Deviation	3,077	575,3	1,285	2,186	6,579	5,506
Std. Error of Mean	0,3093	57,82	0,1340	0,2444	0,6579	0,5533
Coefficient of variation	7,931%	18,51%	3,743%	153,4%	98,34%	115,0%
Geometric mean	38,62	2957	34,32			
Geometric SD factor	1,115	1,635	1,039			

II.1.2.3. Corrélation cadmium placentaire au CO et nombre de cigarettes à l'inclusion

Il ressort des résultats (Tableau 19) après la réalisation de régressions linéaires entre les taux de Cd placentaires et les covariables : âge gestationnel, poids de naissance, périmètre crânien, CO dans l'air expiré, nombre de cigarettes à l'inclusion (groupe FEF contrôle (-) et FEF-expérimental, qu'il existe une corrélation significative entre les concentrations de cadmium placentaires et le taux de CO dans l'air expiré en ppm ($p < 0,0174$) et entre les concentrations de cadmium et le nombre de cigarettes déclarées à l'inclusion ($p < 0,0174$). Cf. figure 3

Tableau 19 : Régressions linéaires entre Cd placentaire et covariables

	Age gestationnel (SA)	Poids de naissance (g)	Périmètre crânien (cm)	Monoxyde de carbone (CO) (ppm)	Nb de cig/j à inclusion	Nb de cig/j à l'accouchement
Best-fit values						
Slope	-0,007318	-2,257	-0,01033	0,08144	0,2911	0,06258
Y-intercept	39,37	3211	34,56	0,4080	2,507	3,634
X-intercept	5380	1423	3344	-5,009	-8,611	-58,07
1/slope	-136,6	-0,4431	-96,77	12,28	3,435	15,98
Std. Error						
Slope	0,02217	6,277	0,01924	0,03341	0,09917	0,08547
Y-intercept	0,3445	97,54	0,3025	0,5240	1,541	1,328
95% Confidence Intervals						
Slope	-0,05145 to 0,03681	-14,75 to 10,24	-0,04865 to 0,02798	0,01477 to 0,1481	0,09373 to 0,4885	-0,1075 to 0,2327
Y-intercept	38,69 to 40,06	3017 to 3405	33,96 to 35,16	-0,6378 to 1,454	-0,5603 to 5,574	0,9906 to 6,277
X-intercept	777,0 to +infinity	229,2 to +infinity	721,3 to +infinity	-90,95 to 4,659	-56,47 to 1,208	-infinity to -4,559
Goodness of Fit						
R squared	0,001377	0,001634	0,003783	0,08036	0,09835	0,006742
Sy.x	1,449	410,1	1,239	2,104	6,479	5,584
Is slope significantly non-zero?						
F	0,1089	0,1293	0,2886	5,942	8,618	0,5362
DFn, DFd	1, 79	1, 79	1, 76	1, 68	1, 79	1, 79
P value	0,7422	0,7202	0,5927	0,0174	0,0044	0,4662
Deviation from zero?	Not Significant	Not Significant	Not Significant	Significant	Significant	Not Significant
Equation	$Y = -0,007318 * X + 39,37$	$Y = -2,257 * X + 3211$	$Y = -0,01033 * X + 34,56$	$Y = 0,08144 * X + 0,4080$	$Y = 0,2911 * X + 2,507$	$Y = 0,06258 * X + 3,634$
Number of X values	81	81	81	81	81	81
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1	1	1
Total number of values	99	99	92	80	100	99
Number of missing values	0	0	3	11	0	0

Corrélation Cd placentaire vs. CO expiré

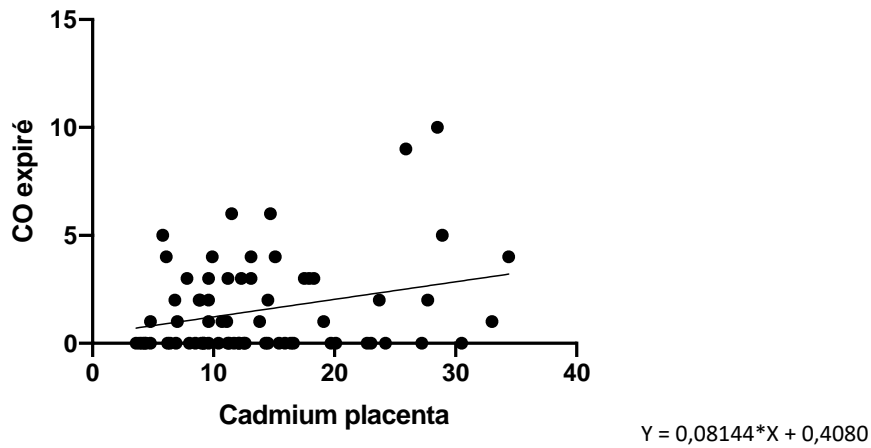


Figure 7 : Concentration Cd placentaire versus taux de CO dans l'air expiré à l'inclusion

Corrélation Cd placentaire vs. Nb cig. inclusion

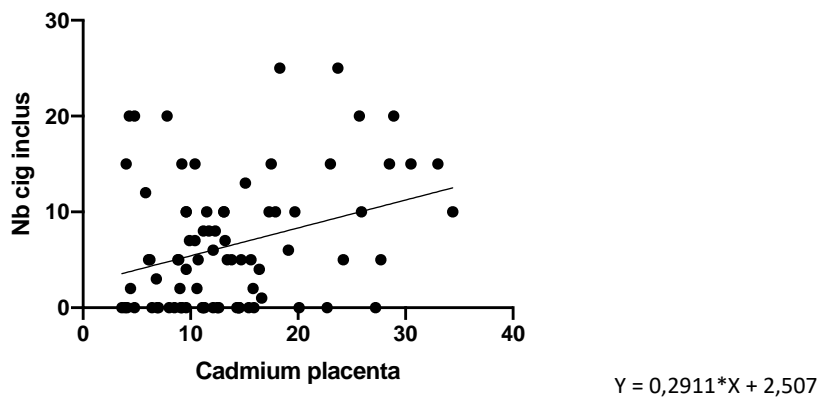
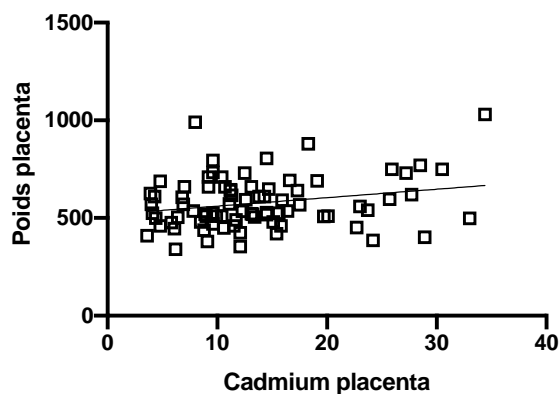


Figure 8 : Corrélation Cd placentaire versus nombre de cigarettes déclaré à l'inclusion



$r^2 = 0,05736$ avec $p < 0,0324$

Figure 9 : Régression linéaire Cd placentaire et le poids du placenta

II.1.2.4. Corrélation du taux de CO dans l'air expiré à l'accouchement

Tableau 20 : Les covariables testées

	Age gestationnel (SA)	Poids naissance (g)	PC (cm)	Nb cig/j inclusion	Nb cig/ accouch	Cadmium placenta (µg/L)	HbCO Cordon (%)	CO expiré (ppm)
Number of values	99	99	92	100	99	81	77	80
Minimum	15,00	32,00	29,50	0,000	0,000	3,600	0,000	0,000
Maximum	42,00	4290	37,00	25,00	30,00	34,40	4,900	10,00
Range	27,00	4258	7,500	25,00	30,00	30,80	4,900	10,00
Mean	38,80	3109	34,34	6,690	4,788	13,74	0,6723	1,425
Std. Deviation	3,077	575,3	1,285	6,579	5,506	7,305	1,066	2,186
Std. Error of Mean	0,3093	57,82	0,1340	0,6579	0,5533	0,8117	0,1215	0,2444
Geometric mean	38,62	2957	34,32			11,94		
Geometric SD factor	1,115	1,635	1,039			1,725		

Il ressort des résultats après la réalisation de régressions linéaires multiples entre le taux de CO expiré dans l'air et les covariables : âge gestationnel, poids de naissance, périmètre crânien, périmètre crânien,, nombre de cigarettes à l'inclusion, nombre de cigarettes à l'accouchement, les concentrations placentaires, l'HbCO maternel à l'accouchement (groupe FEF contrôle (-) et FEF-expérimental (tableau 20), qu'il y a une corrélation significative entre le taux de CO expiré et quatre covariables : le nombre de cigarettes déclaré par jour à l'inclusion avec $p < 0,0001$, le nombre de cigarettes déclaré à l'accouchement avec $p < 0,0029$, le taux de cadmium placentaire avec $p < 0,0174$ et la carboxyhémoglobine (HbCO) maternel avec $p < 0,0001$, mais aucune association avec l'âge gestationnel, le poids de naissance et le périmètre crânien. Cf. tableau 21.

Tableau 21 : Régressions linéaires entre le CO expiré dans l'air et les covariables

	Age gestationnel (SA)	Poids naissance (g)	P Crânien (cm)	Nb cig/j inclusion	Nb cig/j delivery	Cadmium placenta (µg/l)	HbCO cordon (%)
Best-fit values							
Slope	-0,1081	-18,69	-0,05770	1,272	0,8386	0,9867	0,2536
Y-intercept	39,35	3217	34,49	4,562	3,492	12,25	0,2326
X-intercept	364,2	172,1	597,8	-3,587	-4,164	-12,42	-0,9172
1/slope	-9,254	-0,05350	-17,33	0,7862	1,192	1,014	3,943
Std. Error							
Slope	0,08125	23,17	0,06921	0,3155	0,2727	0,4048	0,04850
Y-intercept	0,2111	60,21	0,1826	0,8198	0,7084	1,072	0,1366
95% Confidence Intervals							
Slope	-0,2698 to 0,05368	-64,83 to 27,44	-0,1956 to 0,08017	0,6438 to 1,900	0,2958 to 1,381	0,1789 to 1,794	0,1567 to 0,3506
Y-intercept	38,93 to 39,77	3098 to 3337	34,13 to 34,85	2,930 to 6,194	2,082 to 4,903	10,11 to 14,39	-0,04052 to 0,5058
X-intercept	146,7 to +infinity	50,61 to +infinity	177,4 to +infinity	-8,701 to -1,705	-14,69 to -1,701	-75,50 to -6,003	-2,847 to 0,1311
Goodness of Fit							
R squared	0,02218	0,008271	0,009183	0,1724	0,1082	0,08036	0,3060
Sy.x	1,579	450,3	1,337	6,131	5,298	7,325	0,8843
Is slope significantly non-zero?							
F	1,769	0,6505	0,6951	16,25	9,459	5,942	27,34
DFn, DFd	1, 78	1, 78	1, 75	1, 78	1, 78	1, 68	1, 62
P value	0,1874	0,4224	0,4071	0,0001	0,0029	0,0174	<0,0001
Deviation from zero?	Not Significant	Not Significant	Not Significant	Significant	Significant	Significant	Significant
Equation	$Y = -0,1081 \cdot X + 39,35$	$Y = -18,69 \cdot X + 3217$	$Y = -0,05770 \cdot X + 34,49$	$Y = 1,272 \cdot X + 4,562$	$Y = 0,8386 \cdot X + 3,492$	$Y = 0,9867 \cdot X + 12,25$	$Y = 0,2536 \cdot X + 0,2326$
Number of X values	80	80	80	80	80	80	79
Maximum number of Y replicates	1	1	1	1	1	1	1
Total number of values	99	99	92	100	99	81	77
Number of missing values	0	0	3	0	0	10	15

II.2. Discussion

Le Cadmium placentaire a été détecté dans les 3 groupes des femmes enceintes fumeuses ou non fumeuses.

Notre étude est la première a montré qu'il existe une corrélation entre la concentration placentaire de cadmium et le taux de CO dans l'air expiré. Notre étude confirme également comme d'autres études que le Cadmium s'accumule dans le placenta (176) (207) (166) (208) et a trouvé une corrélation significative entre le Cd placentaire et les poids des placentas ($p < 0,0324$).

Malheureusement, nous avons constaté que les niveaux de cadmium sanguin maternel et cordonal étaient inférieurs à la limite de détection pour l'ensemble des groupes FEF contrôle, FEF-CO expérimental et FEnF. La concentration valeur normale de Cd sanguin dans la population générale est inférieure à 1,0 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (209) (197). Dans la revue de la littérature il n'y a pas de seuil établi pour la femme enceinte.

Cependant, une revue générale (166) indique que le niveau moyen de Cd placentaire retrouvé pouvait varier dans les différentes études de 1,12 ng/g à 53 ng/g. Nos résultats se situent dans cet intervalle mais il n'est pas retrouvé de seuil de toxicité.

Toujours selon la littérature, le taux de Cd placentaire était toujours supérieur aux taux de Cd sanguin ou sur le sang du cordon (166). Les concentrations placentaires de Cd étaient significativement corrélées avec le Cd sur sang maternel, sur sang cordonal et urine maternelle Roels et al 1978 (170), Al Saleh et al 2011(173), Kippler et al, 2010 (174). Ce que nous n'avons pas démontré. D'après Kantola et al 2000 (171), il y aurait une différence de concentration placentaire de Cd entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de la grossesse.

Certains auteurs suggèrent que le placenta agirait comme une « barrière » diminuant le passage du Cd vers le fœtus, Kuhnert et al (169), Roels et al 1978(170). Cet effet barrière dépendrait du polymorphisme maternels concernant les gènes qui codent pour la métallothièine (MT) Tekin et al 2011a (175). La méthallothièine est une protéine de faible poids moléculaire contenant un taux important de cystéine et des groupes -SH agissant comme des ligands liant les ions bivalents. Il semblerait que le placenta et les membranes fœtales contiennent une protéine de type lithionéine capable de fixer le Cd et le Zn (172).

Concernant la distribution du Cd dans le placenta les données sont très contradictoires., Kippler et al 2010 (176) avait décrit des concentrations différentes selon que le prélèvement ait été fait en périphérie ou au centre du placenta.

Lorsque nous avons comparé les concentrations placentaires de cadmium des différents groupes nous avons trouvé une différence très significative entre les groupes FEF controls (-) versus FEF-CO no quit. Il existait également une différence significative après comparaison des concentrations placentaires de cadmium dans le groupe FEF controls (-) versus FEF-CO quit et ceci malgré de faibles effectifs. Les femmes enceintes fumeuses toute la grossesse avaient une concentration moyenne de $18,57 \pm 8,232$ ng/g , la mesure la plus élevée était de 34,40 ng/g. Ces résultats confirment comme d'autres études, qu'il est retrouvé des concentrations plus importantes chez les femmes fumeuses (170). Cela pourrait s'expliquer par une augmentation de l'inhalation du Cd liée au tabagisme quotidien. Les fumeurs peuvent inhaler de 1 à 20 µg par jour selon Kuhnert et al 1981 (169). La quantité inhalée s'explique par le phénomène d'auto-titration, qui permet de tirer fort sur la cigarette pour inhaler plus de nicotine afin de supprimer les signes de manque liés à la dépendance (106).

Les femmes enceintes du groupe FEF-CO expérimental qui avaient arrêté de fumer à l'accouchement (n=5) avaient des concentrations placentaires de cadmium deux fois plus faible que le groupe contrôle (-).

Concernant le niveau élevé des concentrations placentaires de Cd des FEnF contrôle, nous pouvons dire que le cadmium ne provient pas du tabagisme, étant donné que les taux de CO dans l'air expiré et de carboxyhémoglobine à l'accouchement sont normaux ce qui confirme une non exposition à la fumée de tabac. CF. tableau 14.

La quantité de Cd apportée par le tabagisme dépend aussi du nombre de cigarettes fumées par jour et de l'auto-titration liée à la dépendance à la nicotine. Nos résultats ont montré qu'il y avait une corrélation significative entre le nombre de cigarettes fumées à l'inclusion et les concentrations placentaires de Cd avec $p < 0,0044$, ainsi qu'avec le taux CO dans l'air expiré avec $p < 0,0174$. A l'inclusion le nombre moyen de cigarettes fumées par jour par les FEF contrôle (-) était le double de celui des FEF-CO quit.

Des études antérieures ont montré la corrélation entre le taux de CO expiré (56), le nombre de cigarettes fumées par jour et la diminution du poids de naissance (58) (61) (63) (64) (65).

Contrairement à d'autres études, nos résultats n'ont pas montré de corrélation entre les concentrations placentaires de cadmium et le poids de naissance. Même si nous n'avons pas trouvé de corrélation significative entre les concentrations placentaires de Cd avec l'âge

gestationnel, le poids de naissance, le périmètre crânien. Nous avons trouvé une corrélation entre le taux placentaire de Cadmium et le taux de CO expiré, le nombre de cigarette à l'inclusion et le nombre de cigarette à l'accouchement. Nous avons également trouvé après régression linéaire entre le Cd placentaire et les poids des placentas.

Il ressort également de nos résultats que la comparaison des poids de naissance entre les trois groupes était significative $p < 0,0056$. Cette différence significative des poids de naissance est retrouvée dans d'autres études soit à partir du déclaratif soit à partir de la cotinine urinaire (176), la carboxyhémoglobine (209). Les études qui ont mis en lien une corrélation significative entre la concentration de cadmium et le poids de naissance étaient réalisées sur des analyses sur sang, sang cordonal ou urines maternelles ou sur le sang du cordon ou sur placenta. Romano et al, 2016 (210) et Kippler et al 2012 (211) ont observé une diminution du poids de naissance chez les nouveau-nés de sexe féminin ou masculin.

Nos résultats montrent que la régression linéaire entre le Cd placentaire et le poids du placenta indique une corrélation significative mais très faible ($r^2=0,05736$) avec une p-value < 0.0324 . Dans aucune étude, le poids du placenta n'a été renseigné.

L'étude Fagher et al 1993 (177) a montré que des taux placentaires de Cd ont été retrouvés à des valeurs plus élevées dans des placentas de nouveau-nés prématurés versus placentas de nouveau-nés à terme. Une autre étude a rapporté des concentrations placentaires de Cd plus élevée dans les placentas de nouveau-nés ayant présenté un retard de croissance intra utérin (RCIU) (166).

II.2.1. Points forts et limites

L'étude a été menée à l'Hôpital Mère Enfant (HME) du CHU de Limoges. Notre étude ancillaire est réalisée à partir des données de l'étude *Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes*, étude interventionnelle à risque avec contrainte minimale de catégorie 2 et monocentrique. L'étude TCAFE a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II en date de l'avis (amendement n°3) février 2020 dont le numéro ID-2018-A02514-51. De mars 2019 à octobre 2021, les données ont été recueillies. L'étude TCAFE est un essai clinique comparatif, randomisé, en deux bras parallèles (expérimental avec la mesure du CO expiré versus prise en charge habituelle du tabagisme) avec inclusion de 71 femmes enceintes fumeuses lors de leur première consultation de grossesse (au plus tard, à la 24^{ème} SA) et 29 patientes enceintes « strictement non fumeuses ». L'exploration des objectifs

secondaires toxicologiques s'est limitée en dehors du dosage de l'HbCO maternel et fœtale uniquement au dosage du Cadmium dans le sang maternel, placentaire, sang cordonal et placentaire pour des raisons de financement, un biomarqueur non spécifique le CO expiré a été associé.

Notre étude est la première a montré qu'il existe une corrélation entre la concentration placentaire de cadmium et le taux de CO dans l'air expiré ou celui d'HbCO maternel ou foetal Notre étude confirme également comme d'autres études que le Cadmium s'accumule dans le placenta (176) (207) (166) (208) et a trouvé une corrélation significative entre le Cd placentaire et les poids des placentas $p < 0,0324$.

Les limites de nos études sont les faibles échantillons dans les différents groupes. Les niveaux de cadmium sanguin maternel et cordonal étaient inférieurs à la limite de détections pour l'ensemble des groupes FEF contrôle, FEF-CO expérimental et FEnF. Les FEnF, n'ont pas bénéficié de la mesure du CO expiré à l'inclusion et d'un biomarqueur spécifique du tabagisme.

II.3. Conclusion

Les résultats de cette étude montrent clairement que le tabagisme est une source importante de cadmium pendant la grossesse. Le développement du placenta et du fœtus dépendent de l'état de santé de la mère. Nous avons montré que les femmes enceintes fumeuses étaient plus à risque d'accumuler le Cd dans leur placenta. Nous avons également montré qu'il y a une différence significative des poids de naissance entre les groupes femmes enceintes fumeuses et non fumeuses. Il y a une corrélation entre le poids des placentas et la concentration placentaire de cadmium. Nous avons montré qu'il y a une corrélation entre le taux de CO expiré et le nombre de cigarette à l'inclusion. Nous avons également montré que dans le groupe des FEnF, la concentration de Cd était élevée mais non d'origine tabagique. L'effet associé du CO et du Cd induisent une diminution du poids de naissance. Le développement du fœtus dépend du développement de celui du placenta.

Chapitre III. Etude II – Retard de croissance fœtale, faible poids de naissance, naissance prématurée : effets du tabagisme actif ou passif évalués par le CO expiré maternel à l'accouchement, impacts de l'arrêt du tabac à différents trimestres.

Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth: Effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters

Conchita Delcroix-Gomez¹, Michel-Henri Delcroix², Amal Jamee³, Tristan Gauthier⁴, Pierre Marquet⁵, Yves Aubard⁶

ABSTRACT

INTRODUCTION The objectives of this study were to evaluate the effect of cessation of active smoking during the 1st, 2nd, and 3rd trimesters of pregnancy on the risk of reduced birth weight and prematurity using an exhaled carbon monoxide biomarker with a cut-off value ≥ 3 ppm as well as the effects of passive smoking.

METHODS This was a multicenter prospective cohort study involving pregnant smokers and non-smokers. Pregnant smokers were identified at the first prenatal visit before 15 weeks of amenorrhea by the number of cigarettes smoked per day and by the carbon monoxide breath test. Women were classified into 6 groups: non-smokers, passive smokers, first trimester cessation, second trimester cessation, third trimester cessation, and smoking throughout pregnancy. Smoking cessation was defined if the pregnant woman reported quitting smoking and if she achieved an exhaled CO level of < 3 ppm. The association between smoking cessation and fetal growth restriction or prematurity was assessed by multivariate logistic regression. Passive smoking was defined for non-smoking women on declarative smoking status and exhaled CO ≥ 3 ppm. The association between passive smoking and fetal growth restriction or prematurity was assessed by multivariate logistic regression.

RESULTS The number of patients included was 5244. The incidence of fetal growth restriction below the 10th percentile was 10.6%, 12.1%, 8.5%, 9.1%, 21.1%, and 22.9%, respectively, for the non-smoking, passive smoking, first, second, third trimester cessation, and full-pregnancy smoking, groups. The risk of FGR compared to non-smokers was OR=2.3 (95% CI: 1.18–4.30, $p=0.014$) for patients who quit smoking in the third trimester, OR=2.5 (95% CI: 2.03–3.12, $p<0.001$) for women who smoked throughout pregnancy. After logistic regression, FGR (AOR=1.9; 95% CI: 0.96–3.82) for women who quit smoking in the 3rd trimester (AOR=1.8; 95% CI: 1.38–2.31, $p<0.001$). The risk of FGR < 5 th percentile was AOR=1.96 (95% CI: 1.36–2.48, $p<0.001$).

CONCLUSIONS Active or passive smoking during pregnancy is associated with an increased risk of intrauterine growth restriction and low birth weight. Cessation in the 1st and 2nd trimester reduces the risk of intrauterine growth restriction or low birth weight. Passive smoking has a deleterious impact on fetal development, intermediate to that of active smoking.

AFFILIATION

- 1 Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier d'Arras, Arras, France
- 2 Etablissement Public de Santé Mentale des Flandres, Maternité Sans Tabac, Association Périnatalité Recherche Information, Bailleul, France
- 3 Université de Palestine, Gaza, Palestine
- 4 Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France
- 5 Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France

CORRESPONDENCE TO

Conchita Delcroix-Gomez. Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier d'Arras, Boulevard Besnier, 62022 Arras, France. E-mail: conchita.gomez@orange.fr
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-0241>

KEYWORDS

smoking, pregnancy, expired carbon monoxide, fetal growth restriction, preterm birth

Received: 8 April 2022

Revised: 6 July 2022

Accepted: 14 July 2022

III.1. Introduction

En France, si la consommation de cigarettes a diminué chez les hommes au cours des vingt dernières années, elle est restée stable chez les jeunes femmes. Selon l'étude ESCAPAD (Enquête sur la Santé et les Consommations lors de l'appel de préparation à la Défense), les filles fument désormais autant que les garçons (212). Les enquêtes périnatales de 2010 à 2016 montrent que le tabagisme maternel est un problème de santé publique puisque 30,6 % des femmes fument avant la grossesse et que 17,1 % de ces fumeuses continuent à fumer au moins une cigarette par jour au troisième trimestre de la grossesse (4). Selon les chiffres 2018 d'Europérstat, la France est le pays européen où les femmes fument le plus avant la grossesse, et se place en deuxième position pour les femmes enceintes qui fument au troisième trimestre de la grossesse. (213)

La grossesse est la période la plus propice à l'arrêt du tabac, en raison de l'attente de l'enfant et de l'organisation du suivi prénatal (214) (98). Cependant, l'arrêt complet peut être difficile à obtenir chez les femmes ayant une forte dépendance à la nicotine. Le dernier rapport d'expertise du CNGOF-SFT (Collège National des Gynécologues ou Obstétriciens Français - Société Francophone de Tabacologie) a évalué l'association entre le tabagisme actif et la survenue de complications pendant la grossesse (10).

Les rapports ultérieurs du Surgeon General, US. Department of Health and Human Services (USDHHS 2004, 2010, 2014, 2020) (215) ont identifié des liens de causalité entre le tabagisme actif et d'autres effets néfastes sur la santé reproductive des femmes, notamment une baisse de la fertilité féminine, des complications de la grossesse : grossesse extra-utérine, avortement spontané, décollement placentaire, placenta praevia, rupture prématurée des membranes (RPM), accouchement prématuré, malformations congénitales, insuffisance pondérale à la naissance (IPN), retard de croissance fœtale (RFC) (216).

Selon le CNGOF, le petit poids de naissance pour l'âge gestationnel (PAG) est définie par un poids (poids estimé du fœtus in utero ou poids de naissance) inférieur au 10e percentile. Une petite taille pour l'âge gestationnel est dite sévère si elle est inférieure au troisième percentile. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) correspond généralement à une SGA associée à des signes d'anomalie de croissance (avec ou sans Doppler utérin et/ou ombilical anormal) : arrêt de croissance ou retard de croissance mesuré longitudinalement (au moins deux mesures à 3 semaines d'intervalle) (217). La mesure la plus simple pour l'évaluer est le faible poids de naissance par rapport à l'âge gestationnel : le seuil le plus souvent utilisé est inférieur

au 10^e percentile de la courbe néonatale AUDIPOG (*Association des Utilisateurs des Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie*), ajustée sur quatre paramètres maternels (âge, poids, taille, parité) et trois paramètres néonataux (âge gestationnel, sexe, rang de naissance). Selon l'enquête périnatale 2010 en France, la proportion de RCIU était de 8,9 % de toutes les naissances vivantes et la proportion d'enfants pesant < 2500 g était de 6,3 %. (127) (126).

Selon le dernier rapport du Surgeon General (US Department of Health and Human Services 2020)(215), les preuves sont insuffisantes pour déduire que le risque de faible poids gestationnel chez les femmes qui ont arrêté de fumer avant ou au début de la grossesse ne diffère pas de celui des non-fumeuses.

Les études qui ont observé l'impact du tabagisme pendant la grossesse et l'influence de la date d'arrêt sur le risque de RCIU et de faible poids de naissance n'étaient pas basées sur la validation de l'arrêt par un biomarqueur. Les lacunes de la littérature concernent la manière d'évaluer l'exposition au tabagisme, actif ou passif, et son impact sur le poids de naissance, avec un biomarqueur facile à utiliser tel que le monoxyde de carbone (CO) exhalé avec le plus souvent une valeur seuil validée ≥ 3 ppm. (218).

La plupart des études, en fait, n'ont évalué que le tabagisme actif et uniquement à partir de l'autodéclaration par la femme du nombre de cigarettes fumées quotidiennement, le plus souvent classées comme suit : 1 à 10 cig/jour, ≥ 10 cig/jour, ou 1 à 9 cig/jour, 10 à 19 cig/jour, > 20 cig/jour. (219) (220) (221).

L'étude de Secker-Walker Roger H. et al. (222) et al avait montré en 1997, l'effet du CO de la fumée de tabac sur la réduction du poids de naissance et non spécifiquement sur la restriction de croissance fœtale. Nous avons aussi montré en 2005 que le poids de naissance dépendait de la dose et diminuait significativement lorsque le CO exhalé par la mère augmentait, avec une réduction du poids de naissance moyen de 755 g lorsque le CO exhalé par la mère était > 20 ppm par rapport au CO exhalé par la mère < 6 ppm (223). Deux études antérieures ont évalué l'association entre le tabagisme ou l'arrêt du tabagisme et le risque de RCIU sans validation des biomarqueurs et sans tenir compte du tabagisme passif (224)(225).

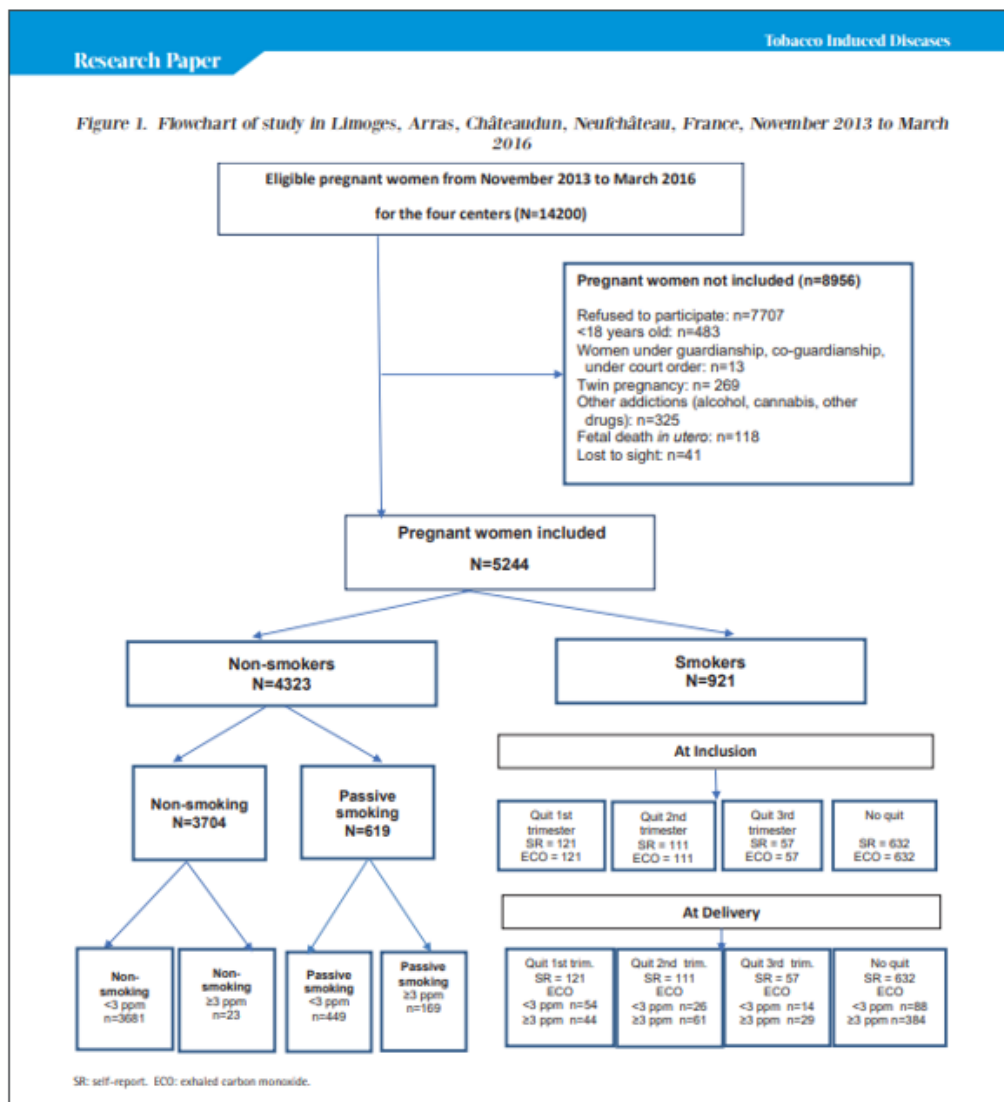
L'impact négatif du tabagisme passif rapporté dans plusieurs études sur le faible poids de naissance (< 2500g) a été basé principalement sur des déclarations sans confirmation par des biomarqueurs. (226) (227) (228).

La pertinence du biomarqueur du CO expiré pour évaluer le tabagisme pendant la grossesse a été signalée au cours des deux dernières décennies, les valeurs seuils diminuant de 9 ppm (229) à 5 ppm (223) puis de 4 ppm (230) (231) et enfin à 3 ppm (232).

III.2. Méthode

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective et multicentrique. Les données ont été recueillies entre novembre 2013 et janvier 2016 dans 4 maternités françaises : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges (type III), Centre Hospitalier d'Arras (type III), Centre Hospitalier de Châteaudun (type I), et Centre Hospitalier de Neufchâteau (type I). Cette étude a été classée à faible risque et a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de Limoges en mars 2013. Cf. Figure 1 : Organigramme de l'étude

Figure 10 : Flowchart de l'étude Tabac Grossesse Vulnérabilité



III.2.1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants : femmes enceintes, fumeuses ou non, âgées de plus de 18 ans, grossesse unique, parlant français, consultant au plus tard à 15 semaines d'aménorrhée (SA) pour le suivi prénatal et accouchant dans une des maternités de l'étude, bénéficiant d'une couverture médico-sociale et ayant signé le consentement à participer à l'étude.

III.2.2. Critères d'exclusion

Les critères de non-inclusion étaient : les femmes sous tutelle, curatelle ou décision de justice, les femmes ayant une dépendance à l'alcool ou à d'autres produits psychoactifs, et les patientes qui n'ont pas été suivies pendant toute leur grossesse dans une des maternités de l'étude.

III.2.3. Critères de jugement

III.2.3.1. Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal de l'étude était l'incidence du RCIU chez les fumeuses non sevrées en cours de grossesses, les fumeuses sevrées selon le trimestre de sevrage et comparées aux non fumeuses. Le Retard de croissance intra-utérin a été défini sur le poids de naissance < au 10^e percentile selon les courbes de l'AUDIPOG.

L'arrêt du tabac a été défini par l'association du déclaratif (patiente se déclarant avoir arrêté de fumer) et après une mesure du CO dans l'air expiré < à 3 ppm lors des contrôles mensuels à chaque consultation.

III.2.3.2. Critères de jugement secondaires

- Incidence des pathologies liées au tabac en fonction du sevrage tabagique ou non en cours de grossesse ;
- Chaque patiente sera classée comme étant ou non en situation de vulnérabilité afin qu'une stratification puisse être réalisée sur ce critère ;

III.2.4. Mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré

Afin d'identifier les femmes enceintes fumeuses, non-fumeuses ou exposées au tabagisme passif, nous avons utilisé un test objectif, la mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré, combiné à des données déclaratives. La mesure du CO expiré est une méthode d'évaluation du statut tabagique des femmes enceintes déjà validée. (233) (223) (234). La mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré est extrêmement simple et consiste à demander à la femme enceinte une inspiration profonde, une apnée de 10 secondes (afin d'obtenir un équilibre entre les niveaux de CO sanguin et alvéolaire), puis une seule expiration lente en serrant les lèvres sur l'embout de l'analyseur de CO. L'électrode chimique en contact avec l'air alvéolaire expiré détecte le monoxyde de carbone. Les analyseurs de CO utilisés étaient de deux marques : Eolys®, (Micro Medical Ltd. Rochester, Kent, UK) ou F.I.M. Ils étaient régulièrement contrôlés par le service biomédical des hôpitaux. Les professionnels de santé en charge du suivi prénatal ont été formés pour effectuer cette mesure dans le cadre des soins prénataux.

Ce dépistage a été effectué chez toutes les patientes participant à l'étude à l'inclusion et en salle d'accouchement le jour de l'accouchement. Le résultat était immédiat et exprimé par la concentration de CO dans l'air alvéolaire expiré en parties par million (ppm). Il reflète le degré d'intoxication tabagique lié au mode d'inhalation au cours des heures précédentes. Un résultat supérieur ou égal à 3 ppm indique une exposition à la fumée de tabac. Sur la base des résultats de l'étude de Reynolds C.M.E et al. (235) nous avons choisi le seuil de ≥ 3 ppm pour différencier les femmes enceintes non fumeuses des fumeuses ou des personnes exposées au tabagisme passif.

III.2.5. Statut tabagique autodéclaré

L'exposition au tabagisme a été évaluée au cours des 7 visites prénatales obligatoires. Le statut tabagique autodéclaré des femmes enceintes a été défini par les questions suivantes : *Fumez-vous ? Si oui, avez-vous fumé avant votre grossesse ? Si oui, combien de cigarettes fumiez-vous par jour ?*

Si non, êtes-vous non-fumeuse ou avez-vous arrêté de fumer pendant votre grossesse ?

Si oui, à quel moment de votre grossesse avez-vous arrêté de fumer ?

Enfin, pour les non-fumeuses, la question

" Êtes-vous exposée à la fumée secondaire de votre conjoint ou de vos proches ? " a également été renseigné avec le résultat de la mesure du CO expiré ≥ 3 ppm, ce qui a classé ces femmes comme fumeuses passives.

L'exposition au tabagisme a été évaluée à l'inclusion sur la base du nombre autodéclaré de cigarettes par jour (1 à 10 cig ou plus de 10 cig/jour) et du biomarqueur du CO expiré, puis à chaque visite prénatale (2e, 3e, 4e, 5e, 6e, 7e, 8e et 9e mois de grossesse) et à l'accouchement. Des informations sur le tabagisme autodéclaré ont été recueillies lors de chaque visite prénatale.

L'arrêt du tabac était confirmé lorsque la femme se présentait à l'une de ces visites, déclarait avoir arrêté de fumer et présentait un résultat de CO expiré <3 ppm : pour les femmes ayant répondu avoir arrêté avant 15 SA, l'arrêt au 1er trimestre était validé ; pour les femmes ayant répondu avoir arrêté entre 15 et 28 semaines d'aménorrhée, l'arrêt était validé au 2ème trimestre ; pour les femmes ayant arrêté après 28 SA et avant leur accouchement, l'arrêt était validé au 3ème trimestre. Le statut de non-fumeuse enceinte sans exposition au tabagisme passif a été validé si elle déclarait à l'inclusion ne jamais avoir fumé et avoir un résultat de CO expiré <3 ppm. Le statut de non-fumeuse enceinte mais exposée au tabagisme passif était validé si elle déclarait avoir été exposée au tabagisme passif de son conjoint et avoir un résultat de CO expiré ≥ 3 ppm. (232). Toutes les informations ont été enregistrées dans le dossier médical à chaque visite prénatale.

III.2.6. Valeur seuil pour le CO expiré

La littérature diverge sur la valeur seuil du CO exhalé (ppm) permettant de distinguer les fumeuses enceintes des non-fumeuses. L'étude de Bailey et al, avait réalisé une courbe ROC, montrant la spécificité et la sensibilité les plus élevées pour le "point de coupure" > 4 ppm (230). Reynolds et al 2018, après une analyse de sensibilité et de spécificité, ont identifié une valeur seuil à 3 ppm pour différencier les fumeuses des non-fumeuses, avec une sensibilité de 0,86. (232). Sur la base des résultats de cette dernière étude, nous avons retenu le seuil de ≥ 3 ppm pour différencier les femmes enceintes non fumeuses des femmes fumeuses ou non fumeuses exposées au tabagisme passif et analysé l'association entre le tabagisme actif ou passif ainsi évalué et les risques de RCIU, de petit poids de naissance et de prématurité.

III.2.7. Technique de mesure du CO exhalé

La mesure du CO expiré est une méthode d'évaluation du statut tabagique des femmes enceintes qui a déjà été validée. (232). La technique de mesure du CO dans l'air expiré est simple et consiste à demander à la femme enceinte, après une inspiration profonde et une apnée de 10 secondes (afin d'obtenir un équilibre entre les niveaux de CO sanguin et alvéolaire), d'expirer le plus longtemps possible en serrant ses lèvres sur l'embout de l'analyseur de CO. L'électrode chimique en contact avec l'air alvéolaire expiré mesure le CO. Les analyseurs de CO utilisés étaient de deux marques : Eolys®, (Micro Medical Ltd. Rochester, Kent, UK) ou F.I.M. Medical. Ils ont été régulièrement contrôlés par le service biomédical des hôpitaux. Tous les professionnels de santé du secteur prénatal ont été formés à la mesure du CO expiré dans le cadre des soins prénatals. Cette mesure a été réalisée systématiquement pour chaque patiente participant à l'étude à l'inclusion pour les fumeuses et les non-fumeuses, à chaque visite prénatale pour les fumeuses et en salle d'accouchement pour les fumeuses et les non-fumeuses. Le résultat, immédiat et exprimé comme la concentration de CO dans l'air alvéolaire expiré en parties par million (ppm), était consigné dans le dossier informatisé ou papier du patient. Un résultat ≥ 3 ppm objectivait une exposition, dans les 4 heures précédant la mesure, à la fumée de tabac, par tabagisme actif ou passif.

III.2.8. Identification des vulnérabilités psychosociales

Les vulnérabilités sociales et/ou psychologiques ont été identifiées lors de l'entretien prénatal précoce (EPP). Cet entretien individuel (et/ou de couple) est systématiquement proposé à chaque femme enceinte, au cours du 4^e mois de grossesse, afin de préparer avec elle les meilleures conditions possibles pour la naissance de l'enfant (236). Cet entretien en face à face dure 45 minutes. Les indicateurs de vulnérabilité, recueillis à l'aide d'un questionnaire d'évaluation ou du guide d'entretien EPP, étaient les suivants : minorité (<18 ans), grossesse mal suivie.18 ans), grossesse mal suivie, antécédents d'accouchement secret ou de pathologie psychiatrique, déficience intellectuelle, placement à l'Aide sociale à l'enfance (ASE), situation médico-psycho-sociale complexe, violences conjugales, absence de soutien familial et social, absence de revenus ou revenus irréguliers, absence de couverture médicale ou d'assurance maladie, consommation de produits toxiques (tabac, cannabis, alcool), toxicomanie du conjoint, antécédents obstétricaux (dénis de grossesse, diagnostic tardif de grossesse, mort fœtale in utero, interruption médicale de grossesse, grossesse rapprochée <

6 mois, parité > 5, grossesse poursuivie après demande d'interruption volontaire de grossesse ; antécédents de mort subite du nourrisson. Les indicateurs de vulnérabilité ont été notés par la sage-femme ou le gynécologue-obstétricien de 0 (aucune vulnérabilité significative identifiée) à 4 (vulnérabilité clairement identifiée) (236). Le résultat a été noté dans le dossier informatisé ou papier de chaque patiente. Pour notre étude, nous avons simplifié le résultat de la variable " vulnérabilité médico-psychosociale ", avec 0 et 1 = non, et 2, 3 et 4 = oui.

III.2.9. Les données recueillies

Les données ont été recueillies par entretien individuel lors de la première consultation et lors de chaque consultation prénatale mensuelle jusqu'à l'accouchement et à partir du dossier médical informatisé ou papier de chaque patiente : caractéristiques sociodémographiques (âge, parité, indice de masse corporelle, niveau d'éducation, activité professionnelle), existence d'une vulnérabilité sociale ou psychologique, statut tabagique autodéclaré (non-fumeuse, fumeuse en début de grossesse), nombre de cigarettes fumées par jour, comportement tabagique (arrêt ou non du tabac au cours du 1st, 2nd, ou 3rd trimestre ou poursuite tout au long de la grossesse), pour les non-fumeuses exposition ou non au tabagisme passif de leur conjoint ou de leurs proches. Pour chaque femme, les données déclaratives ont été combinées avec la mesure du CO expiré. L'âge gestationnel, en semaines d'aménorrhée (SA), a été calculé à partir de la date des dernières règles et d'une échographie de datation.

Les données recueillies dans le dossier médical étaient également le mode d'accouchement, la survenue ou non de pathologies telles que la prématurité, les comorbidités (pré-éclampsie, diabète gestationnel, anémie), les caractéristiques du nouveau-né (âge gestationnel, poids de naissance en percentile selon la courbe AUDIPOG. Les informations suivantes ont été recueillies : poids de naissance, faible poids de naissance (<2500g) et très faible poids de naissance (<1500g), retard de croissance intra utérin <10th percentile et <5th percentile, sexe, score APGAR < ou >7 à 1 minute, et choix du type d'allaitement.

Sur la base des résultats de Reynolds M. et al, 2018 (232) nous avons choisi le CO exhalé \geq 3ppm comme valeur seuil pour différencier l'exposition, du non-fumeur . Nous avons classé notre population de femmes enceintes, en combinant le résultat du biomarqueur de CO exhalé et le statut autodéclaré, en six groupes : non-fumeuses (n'ayant jamais fumé et < 3ppm), non-fumeuses exposées au tabagisme passif (exposées au tabagisme passif et CO exhalé \geq

3ppm), 1st, 2nd, et 3rd trimestre d'arrêt du tabac (arrêt du tabac associé à un CO exhalé < 3 ppm), et fumeuses tout au long de la grossesse (1 à 10 cig/j ou > 10 cig/j avec un CO exhalé ≥ 3ppm).

III.2.10. Covariables mesurées.

L'âge a été divisé en 18-25 ans, 26-35 ans et ≥ 36 ans ; le niveau d'éducation catégorisé en collègue ou moins, lycée, université et troisième cycle ; la profession : employé, chômeur ; le comportement tabagique en nombre de cigarettes par jour : 1 à 10 et > 10 ; CO expiré <3 ppm et ≥ 3 ppm, parité en primipares, deuxième pare, ≥ troisième pare ; indice de masse corporelle (IMC) catégorisé en insuffisance pondérale : < 18,5, normal : 18,5 à 24.9, surpoids : 25 à 29,9, obésité : ≥ 30 ; pour les comorbidités : prééclampsie définie comme une hypertension après 20 SA (pression artérielle systolique > 140 mmHg et diastolique > 90 mmHg), associée à une protéinurie > 0.3g/24h ; diabète de type 1 ou de type 2 ou gestationnel (glycémie à jeun ≥ 0,92 g/L et/ou après hyperglycémie provoquée par voie orale : 75g de glucose, à 1 heure ≥ 1,80 g/L et/ou à 2 heures ≥ 1,53 g/L) ; anémie : hémoglobine < 10,5 g/L. La prématurité a été définie comme un accouchement avant 37 SA ; les modes d'accouchement ont été catégorisés en accouchement vaginal normal, accouchement instrumental (ventouse, forceps), césarienne. Le poids moyen à la naissance a été calculé en grammes avec l'écart-type ; le faible poids à la naissance a été classé en deux catégories : faible poids à la naissance < 2500 g et < 1500 g. Concernant le score d'Apgar à une minute de vie : seuls les scores <7 ont été comptabilisés. Concernant le RCIU : deux catégories ont été retenues, RCIU < 10th percentile, RCIU < 5th percentile. Les modes d'allaitement ont été catégorisés : allaitement maternel, alimentation artificielle, allaitement mixte.

III.2.11. Limite de poids individuel

Le calcul de la limite de poids individuel a été effectué automatiquement par le logiciel de l'hôpital : cette modélisation a été utilisée dans cette étude pour calculer la limite de poids individuelle du percentile 10th et 5th, en dessous de laquelle un nouveau-né était considéré comme ayant un RCIU < 10th et 5th percentile (126). Ce logiciel a utilisé la courbe néonatale AUDIPOG (Association des Utilisateurs des Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie), ajustée pour quatre paramètres maternels (âge, poids, taille, parité) et trois paramètres néonataux (âge gestationnel, sexe, rang de naissance).

III.2.12. Analyse statistique

Toutes les données ont été analysées avec le logiciel statistique SPSS version 26.0 (Chicago, Illinois, USA). Des statistiques descriptives ont été utilisées pour évaluer les caractéristiques de l'étude et les proportions des données relatives à l'accouchement et à l'issue de la grossesse dans les différents groupes de fumeurs. Les variables catégorielles ont été exprimées par une distribution de fréquence et un tableau croisé et ont été comparées à l'aide du test du Khi-deux ou du test exact de Fisher. Les données continues ont été exprimées sous forme de moyenne et d'écart-type et comparées à l'aide de l'ANOVA. Une régression logistique binaire a été utilisée pour examiner l'association entre la croissance fœtale < 10^e percentiles ou < 5^e percentiles et le statut tabagique. Les covariables dont la valeur p était <0,005 ont été prises en compte dans un modèle de régression ajusté. Le modèle final a été obtenu en utilisant une procédure pas à pas inverse. Les résultats sont présentés sous forme de taux avec les valeurs p associées, ou de rapports de cotes avec des intervalles de confiance à 95 %. Un niveau de signification de la valeur p < 0,05 a été considéré.

III.3. Résultats

Un total de 5244 patients a été inclus sur la période de novembre 2013 à janvier 2016 dans les quatre centres participants : Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges (type III), Centre Hospitalier d'Arras (type III), Centre Hospitalier de Châteaudun (type I) et Centre Hospitalier de Neufchâteau (type I).

Le tableau 16, Le tableau 1 montre que les femmes qui ont arrêté de fumer au cours des 1^{er} et 2^e trimestres étaient plus susceptibles d'avoir un niveau d'éducation plus élevé, un emploi et un niveau de vulnérabilité légèrement plus faible que celles qui ont continué à fumer au-delà du deuxième trimestre. Les femmes qui ont arrêté de fumer au troisième trimestre ou qui ont fumé pendant toute leur grossesse avaient un niveau d'éducation inférieur à celui des non-fumeuses. Elles présentaient une plus grande vulnérabilité psychosociale que les non-fumeuses. Les femmes enceintes qui avaient fumé tout au long de leur grossesse étaient plus souvent de grandes fumeuses (>10 cig/jour) et avaient plus souvent un indice de masse corporelle (IMC) inférieur (<18,5 kg/m²) que les non-fumeuses (p=0,003). L'âge maternel moyen des fumeuses était significativement plus bas que celui des non-fumeuses : 29,7 ±5,52 contre 30,2 ± 5,5 avec p=0,005.

Tableau 22 : Caractéristiques sociodémographiques maternelles

Table 1. Sociodemographic maternal characteristics in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

Characteristics	Non-smoking (n=3704; 70.6%) n (%)	Passive smoking (n=619; 11.8%) n (%)	Quit first trimester (n=121; 2.3%) n (%)	Quit second trimester (n=111; 2.1%) n (%)	Quit third trimester (n=57; 1.1%) n (%)	Smoking through pregnancy (n=632; 12.1) n (%)
Mean maternal age [†] , mean ± SD	30.2 ± 5.49	30.1 ± 5.73	30.8 ± 5.32	29.5 ± 4.44	27.9 ± 4.51	29.7 ± 5.52
Age (years)						
18–25	739 (20.2)	133 (21.5)	18 (14.9)	18 (16.2)	19 (33.3)	135 (21.4)
26–35	2342 (63.2)	382 (61.7)	80 (66.1)	85 (76.6)	36 (63.2)	399 (63.1)
≥36	623 (16.8)	104 (16.8)	23 (19.0)	8 (7.2)	2 (3.5)	98 (15.5)
Education level						
Middle school or less	647 (17.5)	163 (26.3)	11 (9.1)	3 (2.7)	23 (40.4)	231 (36.6)
High school	1541 (41.6)	139 (22.5)	43 (35.5)	82 (73.9)	25 (43.9)	335 (53.0)
University and postgraduate	1516 (40.9)	317 (51.2)	67 (55.4)	26 (23.4)	9 (15.8)	66 (10.4)
Occupation						
Employed	2684 (72.5)	385 (62.2)	115 (95.0)	107 (96.4)	10 (17.5)	450 (71.0)
Unemployed	1020 (27.5)	234 (37.8)	6 (5.0)	4 (3.6)	47 (82.5)	182 (28.8)
Vulnerability psychosocial						
Yes	1447 (39.1)	198 (32.0)	93 (76.9)	98 (88.3)	52 (91.2)	589 (93.2)
No	2257 (60.9)	421 (68.0)	28 (23.1)	13 (11.7)	5 (8.8)	43 (6.8)
Number of cigarettes/day						
1–10	-	-	116 (95.9)	106 (95.5)	36 (63.2)	465 (73.6)
>10	-	-	5 (4.1)	5 (4.5)	21 (36.8)	167 (26.4)
Parity						
1	1569 (42.9)	286 (46.2)	78 (64.5)	55 (49.5)	24 (42.1)	345 (54.6)
2	1330 (35.9)	192 (31.0)	39 (32.2)	29 (26.1)	11 (19.3)	128 (20.3)
≥3	805 (21.7)	142 (22.8)	4 (3.3)	27 (24.3)	22 (38.6)	159 (25.2)
Maternal comorbidity						
BMI ^{††} , mean ± SD*	24.40 ± 4.94	23.65 ± 4.82	23.88 ± 5.08	23.65 ± 5.40	24.26 ± 5.07	24.06 ± 5.06
Underweight	240 (6.5)	67 (10.8)	14 (11.6)	11 (9.9)	5 (8.8)	74 (11.7)
Normal	2083 (56.2)	358 (57.8)	71 (58.7)	57 (51.4)	29 (50.9)	337 (53.3)
Overweight	852 (23.0)	124 (20.0)	15 (12.4)	24.9 (21.6)	13 (22.8)	144 (22.8)
Obesity	529 (14.3)	70 (11.3)	21 (17.4)	19 (17.1)	10 (17.5)	77 (12.2)
Diabetes	425 (11.5)	49 (7.9)	12 (9.9)	10 (9.0)	4 (7.0)	40 (6.3)
Pre-eclampsia	82 (2.2)	70 (11.3)	6 (5.0)	5 (4.5)	0 (0.)	21 (3.3)
Anemia <10.5 g/dL	15 (0.40)	4 (0.6)	6 (5.0)	0 (0.0)	6 (10.5)	12 (1.9)
No disease	2462 (66.5)	225 (36.3)	53 (43.8)	61 (55.0)	16 (28.1)	245 (38.8)

*Body mass index (BMI, kg/m²): underweight <18.5, normal 18.5–24.9, overweight 25.0–29.9, obese ≥30. Mean maternal age[†]: difference between group was statistically significant p=0.005. Body mass index mean^{††}: difference between group was statistically significant p=0.003.

Tob. Induc. Dis. 2022;20(August):
<https://doi.org/10.18332/tid/>

Le tableau 17 montre que le poids moyen à la naissance associé au tabagisme dans chaque groupe était significativement plus faible que dans le groupe des non-fumeuses. Comparativement aux non-fumeuses, les femmes qui ont cessé de fumer au cours du troisième trimestre ou qui ont fumé pendant toute la grossesse avaient une incidence plus élevée de faible poids à la naissance (< 2 500 g).

Chez les femmes qui ont arrêté de fumer au cours des premier et deuxième trimestres, le poids moyen à la naissance était significativement plus élevé que chez les femmes qui ont arrêté de fumer au cours du troisième trimestre ou qui ont fumé pendant toute la grossesse, et le risque de RCIU était proche de celui des non-fumeuses. À l'inverse, les femmes qui avaient arrêté de fumer au troisième trimestre ou qui avaient fumé pendant toute la grossesse présentaient un risque significativement plus élevé de RCIU <10th percentile ou <5 percentile, environ deux fois supérieur à celui des non-fumeuses. De même, ils avaient un taux d'accouchement prématuré également deux fois plus élevé que les non-fumeurs.

Le poids moyen à la naissance des fumeurs passifs était significativement plus faible (2849 ± 677 g) que celui des non-fumeurs (3331±418 g). Le poids moyen à la naissance des fumeuses passives était légèrement supérieur à celui des femmes qui avaient arrêté de fumer au troisième trimestre ou qui avaient fumé pendant toute la grossesse (2805 g ou 2815 g, respectivement). Le groupe des fumeuses passives avait une proportion de 21,5% de nouveau-nés avec un poids < 2500g, ce qui était trois fois plus élevé que celui des non-fumeuses et légèrement inférieur à celui des femmes qui avaient arrêté de fumer au troisième trimestre ou qui avaient fumé pendant toute la grossesse (22,8%).

Le groupe des fumeuses passives comptait 16,3 % de prématurés, soit une proportion deux fois supérieure à celle des non-fumeuses et légèrement inférieure à celle des femmes qui avaient arrêté de fumer au troisième trimestre ou qui avaient fumé pendant toute la grossesse (17,5 % et 17,2 % respectivement).

Nos résultats ont également montré que la durée moyenne de la grossesse était influencée par le tabagisme : les femmes qui étaient des fumeuses passives avaient une durée moyenne de grossesse plus courte par rapport aux non-fumeuses ou par rapport aux femmes qui ont arrêté de fumer au cours des 1st et 2nd trimestres de grossesse ou par rapport aux femmes qui ont arrêté de fumer au cours du 3rd trimestre ou qui ont continué à fumer pendant toute leur grossesse. La différence entre les groupes était statistiquement significative $p < 0,001$.

Tableau 23 : Caractéristiques néonatales, modes d'accouchement et statut tabagique maternel

Table 2. Maternal and birth outcomes by smoking status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

	Non-smoking (n=3704; 70.6%) n (%)	Passive smoking (n=619; 11.8%) n (%)	Quit first trimester (n=121; 2.3%) n (%)	Quit second trimester (n=111; 2.1%) n (%)	Quit third trimester (n=57; 1.1%) n (%)	Smoking throughout pregnancy (n=632; 12.1) n (%)
Maternal						
Gestational age (WA), mean \pm SD	39.7 \pm 1.3	36.3 \pm 4.3	38.3 \pm 4.1	38.2 \pm 2.5	37.8 \pm 1.7	37.9 \pm 4.3
Type of delivery						
Vaginal	2516 (67.9)	396 (64)	83 (68.6)	84 (75.7)	43 (75.4)	403 (63.8)
Instrumental	730 (19.7)	127 (20.5)	27 (22.3)	13 (11.7)	10 (17.5)	156 (24.7)
Cesarean	458 (12.4)	96 (15.5)	11 (9.1)	14 (12.6)	4 (7.0)	73 (11.6)
Newborn						
BW (g), mean \pm SD*	3331 \pm 418	2849 \pm 677	3062 \pm 735	2950 \pm 513	2805 \pm 429	2815 \pm 735
LBW (<2500 g)	251 (6.8)	133 (21.5)	17 (14.0)	17 (12.6)	13 (22.8)	144 (22.8)
ELBW (<1500 g)	46 (1.2)	39 (6.3)	6 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.8)	43 (6.8)
Apgar score <7 to 1 min	273 (7.4)	100 (16.2)	6 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	26 (4.1)
Preterm birth <37 WA	269 (7.3)	101 (16.3)	15 (12.7)	13 (11.8)	10 (17.5)	107 (17.2)
FGR* (<10th percentile)	392 (10.6)	75 (12.1)	10 (8.5)	10 (9.1)	12 (21.1)	141 (22.9)
FGR** (<5th percentile)	196 (5.3)	36 (5.8)	4 (3.4)	2 (1.8)	5 (8.8)	63 (10.2)
Gender						
Male	1933 (52.2)	320 (51.7)	65 (53.7)	52 (46.8)	30 (52.6)	317 (50.2)
Female	1771 (47.8)	299 (48.3)	56 (46.3)	59 (53.2)	27 (47.4)	315 (49.8)
Chosen feeding						
Breastfeeding	2165 (58.5)	344 (55.6)	32 (26.4)	33 (29.7)	19 (33.3)	213 (33.7)
Artificial feeding	1303 (35.2)	234 (37.8)	84 (69.4)	76 (68.5)	38 (66.7)	380 (60.1)
Mixed breastfeeding	236 (6.4)	40 (6.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	22 (3.5)

WA: weeks of amenorrhea. *The average birth weight took into account gestational age, sex, birth rank of the child, and maternal body mass index. BW: birth weight; LBW: low birth weight; ELBW: extreme low birth weight. *FGR: fetal growth restriction <10 percentile; **FGR: fetal growth restriction <5 percentile. The difference between groups was statistically significant p<0.001.

Tob. Induc. Dis. 2022;20(August):
<https://doi.org/10.18332/tid/>

Le tableau 24 montre qu'en dehors du tabagisme, un faible niveau d'éducation augmentait significativement le risque d'avoir un enfant avec un RCIU <10^e percentile et <5^e percentile. Le manque d'emploi et la vulnérabilité psychosociale augmentaient également le risque d'avoir un enfant avec un RCIU < 10^e percentile, mais pas au 5^e percentile.

Tableau 24 : Caractéristiques maternelles selon le RCIU < aux 10^e et 5^e percentiles

Table 3. Maternal characteristics by fetal growth restriction status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

Characteristics	Fetal growth restriction < 10th percentile			Fetal growth restriction < 5th percentile		
	n (%)	OR (95% CI)	p	n (%)	OR (95% CI)	p
Age (years)						
18–25	135 (21.1)	1.1 (0.87–1.30)	0.567	61 (19.9)	0.90 (0.73–1.31)	0.891
26–35	405 (63.3)	1.1 (0.84–1.19)	0.962	201 (65.7)	1.1 (0.87–1.42)	0.385
≥36	100 (15.6)	0.9 (0.74–1.18)	0.576	44 (14.4)	0.85 (0.61–1.18)	0.327
Education level						
Middle school or less	285 (44.5)	3.8 (3.25–4.60)	<0.001	213 (69.6)	10.8 (8.37–13.9)	<0.001
High school	218 (34.1)	0.7 (0.59–0.84)	<0.001	72 (23.5)	0.4 (0.32–0.55)	<0.001
University and postgraduate	137 (21.4)	0.4 (0.32–0.48)	<0.001	21 (6.9)	0.1 (0.07–0.17)	<0.001
Occupation						
Unemployed	206 (32.2)	1.2 (1.02–1.46)	0.028	100 (32.7)	1.2 (0.96–1.56)	0.096
Employed	434 (67.8)	0.8 (0.69–0.98)		206 (67.3)	0.8 (0.63–1.04)	0.096
Psychosocial vulnerabilities						
Yes	330 (51.6)	1.2 (1.04–1.45)	0.014	152 (49.7)	1.1 (0.89–1.41)	0.340
No	310 (48.4)	0.8 (0.70–0.96)		154 (50.3)	0.9 (0.71–1.13)	0.340
Parity						
1 parity	298 (46.6)	1.1 (0.92–1.28)	0.362	137 (44.8)	1.0 (0.79–1.26)	0.967
2 parity	185 (28.9)	0.8 (0.68–1.00)	0.019	87 (28.4)	0.8 (0.62–1.03)	0.080
≥3 parity	157 (24.5)	1.2 (0.96–1.42)	0.116	82 (26.8)	1.3 (1.01–1.70)	0.042
Maternal BMI*						
Underweight	50 (7.8)	1.0 (0.73–1.36)	0.984	32 (10.5)	1.5 (0.96–2.06)	0.078
Normal	353 (55.2)	1.0 (0.81–1.14)	0.641	168 (54.9)	1.0 (0.76–1.20)	0.687
Overweight	145 (22.7)	1.0 (0.84–1.24)	0.841	66 (21.6)	1.0 (0.72–1.26)	0.736
Obesity	92 (14.4)	1.0 (0.83–1.34)	0.657	40 (13.1)	0.9 (0.66–1.32)	0.701
Maternal comorbidity						
No disease	321 (50.2)	0.7 (0.57–0.79)	<0.001	159 (52.0)	0.8 (0.61–0.95)	0.015
Diabetes	45 (7.0)	0.6 (0.46–0.86)	0.004	17 (5.6)	0.5 (0.30–0.81)	0.005
Pre-eclampsia	33 (5.2)	1.6 (1.08–2.35)	0.017	14 (4.6)	1.3 (0.77–2.34)	0.304
Anemia <10.5 g/dL	5 (0.8)	1.1 (0.42–2.70)	0.900	3 (1.0)	1.2 (0.37–3.92)	0.754

*Body mass index (BMI, kg/m²): underweight: <18.5, normal 18.5–24.9, overweight: 25.0–29.9, obese: ≥30.

Une régression logistique a été utilisée pour estimer le rapport de cotes ajusté d'un RCIU <10th et 5th percentile associé à l'arrêt du tabac ou au tabagisme tout au long de la grossesse, en ajustant sur l'âge maternel, la parité, l'éducation, le statut professionnel au début de la grossesse, les comorbidités maternelles (maigreur, surpoids, obésité, diabète, pré-éclampsie, anémie) (Tableau 25). Les résultats du tableau 4, montrent une augmentation significative du risque de RCIU <10^e percentile pour les femmes qui n'ont arrêté de fumer qu'au troisième trimestre ou qui ont fumé pendant toute la grossesse (OR:2,3 (1,18-4,30), p<0,014 et OR:2,5 (2,03-3,12), p<0,001, respectivement). Après ajustement des caractéristiques maternelles, ce risque n'était significatif que pour les femmes ayant fumé pendant toute la grossesse (aOR:1,8 (1,38-2,31), p<0,001). Le risque brut d'avoir un RCIU inférieur au percentile 5th était significativement accru chez les femmes qui avaient fumé pendant toute la grossesse. Après ajustement pour les comorbidités maternelles, ce risque était significatif (aOR:1,96 (1,36-2,48, p<0,001).

Tableau 25 : Régression logistique sur le RCIU selon le statut tabagique

Table 4. Logistic regression for fetal growth restriction by smoking status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

Smoking status	Fetal growth restriction < 10th percentile				Fetal growth restriction < 5th percentile			
	OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Non-smoking (Ref.)	1	-	1	-	1	-	1	-
Passive smoking	1.2 (0.90–1.52)	0.250	1.0 (0.72–1.28)	0.774	1.1 (0.77–1.60)	0.586	0.8 (0.54–1.24)	0.336
Quit, 1st trimester	0.8 (0.41–1.51)	0.463	0.9 (0.45–1.77)	0.751	0.6 (0.23–1.72)	0.365	0.9 (0.31–2.60)	0.849
Quit, 2nd trimester	0.8 (0.44–1.63)	0.616	1.0 (0.51–1.99)	0.975	0.3 (0.08–1.35)	0.124	0.5 (0.12–2.16)	0.367
Quit, 3rd trimester	2.3 (1.18–4.30)	0.014	1.9 (0.96–3.82)	0.064	1.7 (0.68–4.36)	0.250	0.9 (0.32–2.27)	0.751
Smoked through pregnancy	2.5 (2.03–3.12)	<0.001	1.8 (1.38–2.31)	<0.001	2.0 (1.52–2.75)	<0.001	1.96 (1.36–2.48)	<0.001

Smoking status in category of fetal growth restriction <10th percentile was adjusted for education level, occupation, vulnerability psychosocial and maternal comorbidities.
Smoking status in category of fetal growth restriction <5th percentile was adjusted for maternal comorbidities.

En revanche, les résultats ont confirmé que l'arrêt du tabac avant le début du troisième trimestre éliminait l'excès de risque de RCIU. Le tableau 26, montre la relation entre les niveaux de CO exhalé par la mère (<3 ppm ou ≥ 3 ppm) et le statut tabagique, le score d'Apgar <7 à 1 minute, la prématurité et le RCIU <10^e et 5^e percentiles. Les femmes qui fumaient étaient plus susceptibles d'avoir un niveau de CO exhalé supérieur ou égal à 3 ppm (OR : 52,2 (41,35-65,99), p<0,001 pour <10 cig/jour) et le risque doublait si la femme fumait plus de 10 cigarettes par jour, OR : 130,0 (80,19-211,04), p<0,001 pour ≥ 10 cig/jour.

Tableau 26 : Stat tabagique, nombre de cigarettes fumées par jour, score d'APGAR et prématurité selon le taux de CO expiré < ou ≥ 3 ppm

Table 5. Smoking status and neonatal outcomes analyzed by maternal expired CO levels <3 ppm and ≥3 ppm at delivery in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016

	<3 ppm n (%)	≥3 ppm n (%)	OR (95% CI)	p
Smoking status				
Non-smoking	3681 (85.4)	23 (3.2)	0.006 (0.004–0.009)	<0.001
Passive smoking	449 (10.4)	169 (23.8)	2.7 (2.2–3.28)	<0.001
Quit, 1st trimester	54 (1.3)	44 (6.2)	5.2 (3.47–7.82)	<0.001
Quit, 2nd trimester	26 (0.6)	61 (8.6)	15.5 (9.72–24.70)	<0.001
Quit, 3rd trimester	14 (0.3)	29 (4.1)	13.1 (6.87–24.87)	<0.001
Smoking through pregnancy	88 (2.0)	384 (54.1)	56.5 (43.70–73.15)	<0.001
Number of cigarettes/day				
1–10 cigarettes/day	161 (3.7)	391 (55.1)	52.2 (41.35–65.99)	<0.001
>10 cigarettes/day	21 (0.5)	127 (17.9)	130.0 (80.19–211.04)	<0.001
Apgar score				
<7 to 1 min	330 (7.7)	76 (10.7)	1.4 (1.11–1.88)	0.006
Prematurity				
Preterm birth <37 WA	254 (5.9)	246 (35.3)	8.7 (7.14–10.67)	<0.001
Fetal growth restriction				
FGR (<10th percentile)	448 (10.4)	162 (23.4)	2.6 (2.15–3.22)	<0.001
FGR (<5th percentile)	223 (5.2)	67 (9.6)	2.0 (1.48–2.62)	<0.001

WA: weeks of amenorrhea. ECO: exhaled carbon monoxide. The p-value compares women with ECO levels <3ppm to women with ECO levels ≥3 ppm.

L'incidence du RCIU < 10th percentile était plus élevée chez les femmes dont le CO expiré était ≥ 3 ppm, OR:2,6 (2,15-3,22), p<0,001). L'incidence des naissances prématurées était également plus élevée chez les femmes dont le CO expiré était ≥ 3 ppm (OR:8,7 (7,14-10,67), p<0,001). Dans notre étude, 23,8% des femmes qui ont déclaré être non fumeuses ont été exposées au tabagisme passif, ont eu une mesure d'exposition ≥ 3 ppm. (Tableau 26)

En outre, nos résultats ont également montré que les fumeuses enceintes qui ont arrêté de fumer au cours du 1^{er}st, du 2^end ou du 3^erd trimestre pouvaient également être exposées au tabagisme passif :

-Arrêt du tabac 1st trimestre : n=44 (6,2 %) avaient un CO exhalé ≥ 3 ppm à l'accouchement malgré l'arrêt du tabac ;

-Arrêt du tabac 2nd trimestre : n= 61 (8,6 %) avaient un CO exhalé ≥ 3 ppm à l'accouchement malgré l'arrêt du tabac ;

-Arrêt du tabac 3rd trimestre : n= 29 (4,1%) avaient un CO exhalé ≥ 3 ppm à l'accouchement malgré l'arrêt du tabac ;

Nos résultats ont montré des OR élevés pour la prématurité, RCIU $< 10^{\text{th}}$ percentile ou $<$ au 5^{th} percentile, lorsque le CO expiré par la mère à l'accouchement était ≥ 3 ppm. Enfin, l'incidence d'un score APGAR < 7 à 1 minute était modérément mais significativement augmentée chez les nouveau-nés de mères dont le CO expiré était ≥ 3 ppm.

III.4. Discussion

III.4.1. Effets de l'arrêt du tabac

Nos résultats montrent l'impact bénéfique de l'arrêt du tabagisme actif au premier et au deuxième trimestre sur le poids moyen et le risque de RCIU par rapport aux femmes qui ont fumé pendant toute la grossesse. En effet, l'incidence du RCIU $< 10^{\text{th}}$ percentile était de 8,5% pour les femmes qui ont fumé et arrêté au premier trimestre et de 9,1% pour les femmes qui ont arrêté au deuxième trimestre, alors qu'elle était de 22,9% pour les femmes qui ont fumé pendant toute leur grossesse. Nous avons également montré que par rapport aux femmes enceintes non fumeuses, les femmes qui ont arrêté de fumer avant le troisième trimestre n'ont pas augmenté de manière significative leur risque de RCIU en dessous du percentile 10^{th} ou du percentile 5^{th} . Dans notre étude, nous avons constaté que les nourrissons de mères qui ont cessé de fumer au cours des 1^{er} et 2^e trimestres étaient moins susceptibles de présenter un petit poids de naissance < 2500 g, un extrême petit poids de naissance < 1500 g, une naissance prématurée, un RCIU inférieur au percentile 10^{e} ou 5^{e} que les nourrissons de mères qui ont cessé de fumer au cours du 3^e trimestre ou qui ont continué à fumer pendant toute la grossesse. Ces résultats étaient comparables à ceux d'autres études.

Chez les femmes qui ont arrêté de fumer au cours des 1^{er} et 2^e trimestres, les proportions de petits poids de naissance < 2500 g étaient significativement plus faibles que chez les femmes qui avaient arrêté au cours du 3^e trimestre ou qui avaient fumé pendant toute la grossesse. De

même, l'arrêt du tabac au cours du premier et du deuxième trimestre de la grossesse a réduit le risque d'accouchement prématuré par rapport aux femmes qui ont arrêté de fumer au cours du troisième trimestre ou qui ont fumé pendant toute la grossesse.

Notre étude se distingue de ces études par l'évaluation de l'exposition au tabagisme, actif ou passif, en utilisant un biomarqueur, le CO exhalé, basé sur une valeur seuil d'exposition au tabagisme ≥ 3 ppm (sensibilité de 0,89) (232) associée au nombre déclaré de cigarettes fumées par jour. C'est à partir de cette meilleure évaluation de l'exposition au tabagisme, actif ou passif, que l'association entre celle-ci et la survenue d'un RCIU, d'un faible poids de naissance et de la prématurité a été mesurée. Nos résultats ont clairement montré que le statut tabagique autodéclaré pendant la grossesse n'était pas suffisant pour définir le risque d'exposition au tabagisme actif ou passif : la mesure du CO expiré a permis de mieux détecter et objectiver le tabagisme passif chez les non-fumeuses ou chez les femmes qui ont déclaré avoir arrêté de fumer au cours du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre de la grossesse.

Nos résultats sont cohérents avec ceux d'études antérieures qui ont examiné le risque de faible poids de naissance et d'accouchement prématuré en fonction du trimestre de l'arrêt du tabac (218) (224) (237) . L'étude de Baba et al, a montré que le tabagisme maternel actif augmentait le risque de petit poids de naissance < 2500 g de 26% si les femmes fumaient en début de grossesse (ORa:1,26 [1,09-1,46]) et d'un facteur 2,5 si elles fumaient tout au long de la grossesse (ORa:2,55 [2,43-2,67] (225). Selon la méta-analyse de Quelhas et al, 2018, le tabagisme maternel actif augmente le risque de faible poids de naissance de 69 % (ORa:1,69 [1,59-1,79] pour 1 à 10 cigarettes par jour et multiplie ce risque par 2,5 pour plus de 10 cigarettes par jour (ORa:2,53 [2,31-2,78] (220).

III.4.2. Effets du tabagisme passif

Notre étude montre un résultat très intéressant concernant le tabagisme passif. Une grande proportion de femmes enceintes non fumeuses ont été objectivement exposées au tabagisme passif (CO exhalé ≥ 3 ppm). Parmi leurs nouveau-nés, 21,5 % présentaient un petit poids de naissance, 6,3 % un extrême petit poids de naissance, 16,3 % une prématurité et 12,1 % un RCIU.

La contribution de la présente étude a été de rechercher systématiquement, avec la mesure du CO exhalé (≥ 3 ppm) le tabagisme passif, qui n'est habituellement pas recherché ou mal évalué Notre étude apporte de nouvelles informations montrant les effets néfastes du tabagisme passif sur la prématurité, le petit poids de naissance < 2500 g, l'extrême petit poids

de naissance < 1500g ou le RCIU et l'utilité d'un dépistage systématique pendant la grossesse avec le CO exhalé (≥ 3 ppm).

Nos résultats ont également montré l'impact du tabagisme actif et passif sur les naissances prématurées. En effet, nous avons constaté des proportions croissantes de naissances prématurées du groupe de fumeurs passifs vers le groupe de fumeurs actifs tout au long de la grossesse avaient une incidence huit fois plus élevée de naissances prématurées que les femmes non fumeuses. Nos résultats évaluant l'impact du tabagisme passif objectivé par un ECO ≥ 3 ppm sont similaires à ceux de Jaakkola JJ. et al, 2001 qui ont trouvé un risque multiplié par 6 (aOR : 6,12 (1,31-28,70), en objectivant le niveau de tabagisme par le biomarqueur concentration de nicotine dans les cheveux $\geq 4\mu\text{g/g}$. Ils sont également proches de ceux de Raja R. et al 2020, qui ont montré un risque multiplié par 4 en cas de tabagisme passif important (conjoint plus de 20 cig/jour).(238)(239).

Les études évaluant l'exposition au tabac sur la base du nombre déclaré de cigarettes fumées par jour ont montré une association entre le moment de l'arrêt du tabac pendant la grossesse et le risque de faible poids de naissance ou d'accouchement prématuré. (240) (241) (242) (243)par rapport à ces publications, l'apport de notre étude est d'avoir évalué l'exposition au tabagisme, actif ou passif, par l'utilisation d'un biomarqueur le CO exhalé avec une valeur seuil d'exposition > 3 ppm (sensibilité de 0,89) (232) associé au nombre déclaré de cigarettes fumées par jour. C'est donc à partir de cette évaluation objective de l'exposition au tabagisme, actif ou passif, qu'a été mesuré le lien entre celui-ci et la survenue d'un RCIF, d'un petit poids de naissance et de la prématurité.

En effet, un aspect innovant de notre étude est l'utilisation du biomarqueur CO exhalé pour évaluer l'association entre le tabagisme maternel actif, son temps d'arrêt au cours des trimestres 1st, 2nd et 3rd de la grossesse et le risque de FGR, de petit poids de naissance et de prématurité. Ce biomarqueur est certes utilisé au moment de l'accouchement mais pas seulement puisqu'il a été utilisé au moment de l'inclusion dans notre étude prospective. Bien sûr, le CO exhalé a des limites qui sont réduites si sa mesure est répétée au cours du suivi de la grossesse et combinée avec le déclaratif qui est une indication de l'exposition au tabac (quantité, fréquence, durée, moment de la grossesse).

La validité de la mesure au moment de l'accouchement est liée au respect des bonnes pratiques concernant le CO exhalé qui doit être mesuré dès l'admission le jour de l'accouchement. Plus largement, le diagnostic d'exposition au tabagisme actif ou passif en fin

de grossesse avec la mesure du CO exhalé (valeur seuil ≥ 3 ppm) permet de proposer une évaluation, une prise en charge plus adaptée à la situation de chaque femme enceinte.

Nos résultats ont donc clairement montré que le statut tabagique autodéclaré pendant la grossesse n'était pas suffisant à lui seul pour définir le risque d'exposition au tabagisme actif ou passif : la mesure du CO expiré a notamment permis de mieux détecter et objectiver le tabagisme passif chez les non-fumeuses ou chez les femmes ayant déclaré avoir arrêté de fumer au cours des 1st, 2nd et 3rd trimestres de grossesse.

Lorsque la mesure du CO expiré était systématiquement utilisée, elle permettait d'identifier, dans la limite de sa demi-vie de 4 heures, le nombre de femmes réellement exposées au tabagisme passif (taux ≥ 3 ppm à l'accouchement) dans chacun des groupes analysés. Plus de la moitié des femmes enceintes testées et fumeuses tout au long de leur grossesse présentaient un taux ≥ 3 ppm. Un petit nombre de femmes enceintes classées comme non fumeuses et n'ayant pas déclaré de tabagisme passif, avaient un taux ≥ 3 ppm et étaient donc soumises à un tabagisme passif non comptabilisé par leur seul statut déclaratif.

Ainsi, la mesure du CO expiré a permis de détecter soit le tabagisme passif, soit la poursuite du tabagisme actif dans les groupes d'arrêt du 1^{er}, 2^{ème} et 3^{ème} trimestre pour 134 femmes à l'accouchement. Ces données médicales supplémentaires peuvent expliquer les résultats significativement plus élevés de faible poids de naissance observés dans les "groupes de cessation du 1^{er} et 2^{ème} trimestre" par rapport aux non-fumeurs.

D'autres études sur le tabagisme passif, y compris une méta-analyse, ont montré qu'il existe un lien entre l'exposition au tabagisme passif, le faible poids de naissance et le RCIU (244) (245) (102).

III.4.3. Points forts et limites de l'étude

Notre étude présente plusieurs points forts, notamment un nombre et un pourcentage élevés de fumeuses enceintes évaluées avec le biomarqueur CO exhalé ≥ 3 ppm. Il s'agit d'une étude prospective, multicentrique, sur 4 sites de 5244 femmes enceintes non fumeuses et fumeuses qui a évalué l'effet de l'arrêt du tabac par trimestre sur l'incidence du FGR et le poids de naissance.

La contribution de la présente étude a été de rechercher systématiquement avec la mesure du CO exhalé le tabagisme passif, qui n'est habituellement pas recherché ou mal évalué. Notre étude apporte de nouvelles informations montrant les effets néfastes du tabagisme passif sur le risque de petit poids de naissance < 2500 g, d'extrême petit poids de naissance < 1500 g, de

RCIU, et l'utilité de rechercher systématiquement le niveau d'exposition au tabagisme par la mesure du CO exhalé avec une valeur seuil ≥ 3 ppm. Cette étude fournit des données plus complètes, sur l'effet de la date d'arrêt (1^{er}, 2^{ème}, 3^{ème} trimestre de la grossesse) du tabagisme actif, du tabagisme passif, sur les risques de RCIU, de petit poids de naissance et de prématurité, évalués par le biomarqueur CO exhalé avec une valeur seuil ≥ 3 ppm.

Les limites de l'étude sont l'absence d'informations concernant les antécédents de RCIU ou de prématurité et le manque d'exhaustivité de la mesure du CO expiré maternel ou l'absence de mesure du CO expiré paternel. Enfin, la demi-vie relativement courte (4 heures) du biomarqueur CO exhalé et l'absence d'utilisation d'un autre biomarqueur tel que la cotinine urinaire pour consolider le statut tabagique de la patiente ou l'utilisation d'anabasine en cas de reprise du tabac.

III.5. Conclusion

Le sevrage tabagique doit intervenir le plus tôt possible, idéalement avant la quinzième semaine de gestation, afin de rapprocher le risque de RCIU de celui observé chez les non-fumeurs. Notre étude montre l'intérêt de la mesure du CO exhalé pour détecter et quantifier l'exposition du fœtus au tabagisme actif ou passif et objectiver l'augmentation du risque de RCIU, de petit poids de naissance et de prématurité en fonction de cette exposition. Nos résultats confirment l'intérêt de prendre en charge et d'évaluer le sevrage tabagique tout au long de la grossesse afin que chaque femme enceinte concernée ait le temps d'instaurer un changement de comportement bénéfique pour elle-même et son enfant à naître.

III.6. Autres informations

III.6.1. Source de financement

La réalisation de cette étude a bénéficié du soutien financier des institutions suivantes : Direction Générale de la Santé au Ministère de la Santé, Santé Publique France, Ligue National Contre le Cancer. Ce soutien s'est limité au financement.

III.6.2. Remerciements

Merci à toutes les équipes obstétricales des quatre maternités : Limoges (type 3), Châteaudun (type 1), Arras (type 3), Neufchâteau (type 1). Remerciements particuliers aux Prof. Yves

Aubard, Prof. Pierre Marquet, Prof. Tristan Gauthier, Dr Dung Nguyen, Dr Pierre Marquis, Dr Alain Henry, Christine Leroy, Claire Travers, Noémie Godon, Emilie Leroux, Jonathan Piron, toutes les sages-femmes.

III.6.3. Déclaration d'intérêts

Les auteurs n'ont pas de conflits d'intérêts

Chapitre IV. Discussion générale

Discussion Générale

Le tabagisme pendant la grossesse est un problème de santé publique. La fumée de tabac ou plutôt nous devrions dire les fumées produites par la combustion incomplète du tabac et inhalées (tabagisme actif, tabagisme passif) par la femme enceinte l'expose aux 7000 composés toxiques. Le tabagisme peut être considéré comme le seul comportement qui permet d'inhaler en même temps plusieurs milliers de composés toxiques. L'espace intra-utérin dans lequel se développe le fœtus et le placenta, est exposé à ces 7000 composés toxiques durant les 9 mois de grossesse. Le placenta est un organe temporaire indispensable au maintien de la grossesse mais aussi au développement du fœtus par les échanges gazeux, les apports de nutriments (protéines, lipides, glucides, oligo-éléments), d'hormones, de facteurs de croissances.

Cet espace intra-utérin doit normalement protéger le fœtus en lui permettant de se développer à l'abri de tous les polluants et agressions extérieures. Le fœtus est donc dépendant de la « bonne santé » du placenta. Dans le cas contraire, il devra s'adapter à son placenta. Le tabagisme est une porte d'entrée de plusieurs milliers de composés toxiques. Nous avons porté notre attention sur le Cadmium et le CO libérés lors de la combustion d'une cigarette dans la fumée de tabac. En effet, le sujet fumeur peut inhaler jusqu'à 20 µg de cadmium par jour selon Kuhnert et al 1981 (169).

En premier lieu, nous avons voulu évaluer l'exposition à la fumée de tabac chez les femmes enceintes fumeuses et les effets de cette exposition sur les caractéristiques du nouveau-né. C'est pourquoi nous avons couplé trois biomarqueurs non spécifiques du tabagisme dans l'étude T-CAFE afin d'évaluer cette exposition chez la femme enceinte fumeuse et non-fumeuse : le CO expiré en ppm, le dosage de Cadmium sanguin en ng/mL chez la mère. Chez le fœtus, nous avons évalué son exposition avec la mesure de la carboxyhémoglobine et la concentration sanguine au cordon et placentaire de cadmium en ng/mL. Pour l'étude Tabac Grossesse Vulnérabilité (TGV), deux biomarqueurs ont été utilisés, le CO expiré et la carboxyhémoglobine (HbCO)

IV.1. Caractéristiques de nos deux populations

Les effectifs sont plus grands dans l'étude TGV. Dans cette étude, l'âge des femmes enceintes fumant toute la grossesse se situait dans la tranche 26-35 ans. L'âge moyen de ce groupe était $29,7 \pm 5,52$. L'âge moyen de l'inclusion dans l'étude était de 15 SA. Les femmes fumeuses toute la grossesse ou s'arrêtant au 3^e trimestre déclaraient au moment de l'inclusion et dans une grande majorité des cas être primipare, avoir un niveau d'éducation niveau secondaire et être employée. Et dans plus de 90 % des cas avoir déclaré au moment de l'inclusion une vulnérabilité psychosociale. Les femmes fumeuses toute la grossesse ou s'arrêtant au 3^e trimestre déclaraient le plus souvent fumer de 1 à 10 cigarettes par jour pendant la grossesse. L'indice de masse corporelle était normal dans plus de 50 % des cas. Il a été retrouvé en comorbidité un diabète gestationnel entre 6 et 7%, une prééclampsie de 3,3%, une anémie dans 10,5% des cas pour les femmes ayant arrêtées au 3^e trimestre de la grossesse. Elles étaient entre 28 et 39 % à ne pas avoir de comorbidité. Les résultats de TGV s'intéresse à l'influence d'un arrêt précoce sur la survenue du RCIU.

Les résultats de l'étude T-CAFE nous indique que les caractéristiques sociodémographiques convergent vers ceux de l'étude TGV pour certaines variables : l'âge, la primiparité, être employée, avoir un conjoint fumeur dans plus de 85 % des cas, une vulnérabilité objectivée par le score EPICES de 27,1 à 27,6, un accouchement voie basse dans plus de 82 % à 87 %. Un nombre moyen de cigarettes par jour à l'inclusion et à l'accouchement situé entre 13,5 et 16,5.

Il y avait en plus de la parité, les autres antécédents obstétricaux : GEU, fausse couche précoce, IVG, dont la fréquence était plus importante par rapport aux femmes enceintes non fumeuses de T-CAFE. Les données qui divergeaient étaient l'IMC des femmes fumeuses qui indiquait un surpoids, un taux de césarienne plus élevé.

La vulnérabilité a été évalué dans l'étude T-CAFE par le score EPICES (*Evaluation de la précarité et des inégalités de santé dans les Centres d'Examens de santé*). Nous savons que le score EPICE est un « *indicateur de précarité individuel* » plurifactoriel (246).

IV.2. Nombre de cigarettes fumées par jour : marqueur déclaratif

Dans les deux études nous avons utilisé le nombre de cigarettes fumées par jour comme marqueur déclaratif de la consommation quotidienne de tabac. Dans l'étude T-CAFE nous avons calculé une moyenne du nombre de cigarettes fumées par jour à l'inclusion et à

l'accouchement pour les femmes ayant fumées toute la grossesse. Cela nous a permis de constater que les FEF contrôle (+) ont augmenté leur consommation de deux cigarettes entre l'inclusion et l'accouchement. Pour l'étude TGV, nous avons utilisé les catégories de 1 à 10 cigarettes par jour et > à 10 cigarettes par jour à l'inclusion. Dans les deux études, le nombre de cigarettes par jour est un marqueur déclaratif de l'exposition au tabagisme quotidien qui varie beaucoup d'une fumeuse à l'autre, d'une journée à l'autre, lié au phénomène d'auto-titration et de l'état psychoaffectif de la fumeuse. Le nombre seul de cigarettes fumées par jour est limité par une variabilité quotidienne ou variabilité tout le long de la grossesse. Il est donc nécessaire d'y associer un biomarqueur pour mieux quantifier l'exposition au tabac. Dans nos deux études nous avons trouvé une corrélation entre le nombre de cigarettes fumées par jour et le taux de CO expiré avec des résultats similaires à la littérature (233) (223) (229). Les résultats de T-CAFE ont montré une corrélation entre le nombre de cigarettes à l'inclusion ($p < 0,0004$), à l'accouchement ($p < 0,00029$) et le taux de CO expiré.

IV.3. Monoxyde de carbone expiré comme biomarqueur

Dans notre étude Tabac Grossesse Vulnérabilité (TGV), nous avons également utilisé la mesure du CO expiré. Ce dépistage a été effectué chez toutes les patientes fumeuses participant à l'étude à l'inclusion et le jour de l'accouchement. Les résultats montrent des valeurs anormales de CO expiré à l'inclusion et/ou à l'accouchement \geq à 3 ppm chez les fumeuses ayant fumées toute la grossesse ou s'arrêtant au 3^e trimestre de la grossesse. Comme pour l'étude TGV, les résultats de T-CAFE montrent des valeurs anormales de CO expiré à l'inclusion $>$ à 3 ppm pour les FEF-CO (+), à l'accouchement nettement $>$ à 3 ppm chez les FEF contrôle (+) qui n'ont pas arrêté. Le groupe expérimental FEF-CO obtenait à l'accouchement un taux de CO expiré moyen diminué de 2 ppm par rapport à la moyenne du taux obtenu à l'inclusion soit $2,1 \pm 2,4$ soit une diminution de 3 ppm. Les résultats d'HbCO étaient normaux pour les FEF-CO (+) et FEF-CO (-) et légèrement anormaux pour FEF contrôle (+). Il manquait quelques données de CO expiré ainsi que d'HbCO au cordon.

Par conséquent, les résultats de ces deux études indiquent un effet toxique sur l'oxygénation des femmes enceintes fumeuses induisant une hypoxie chronique (247). Les résultats de nos deux études, montrent que le taux de CO est presque toujours anormal et plus élevé dans le groupe des femmes enceintes fumeuses qui n'ont pas arrêté de fumer. Ce taux toxique dépend du nombre de cigarettes fumées par jour, du phénomène d'auto-titration liée à la dépendance à la nicotine.

Le résultat était immédiat et exprimé par la concentration de CO dans l'air alvéolaire expiré en parties par million (ppm). Il reflète le degré d'intoxication tabagique lié au mode d'inhalation au

cours des heures précédentes la mesure. La littérature étant divergente sur une valeur seuil pour distinguer les femmes enceintes fumeuses des non fumeuses, certains auteurs établissaient ce seuil à 2 ppm et d'autres à partir de 9 ppm. Reynold et al 2018 (232), a entrepris une analyse de sensibilité et de spécificité et a identifié une valeur seuil à 3 ppm pour différencier les fumeuses des non-fumeuses et en limitant les faux positifs et les faux négatifs. Une autre étude avait réalisé une courbe ROC, présentant une spécificité et une sensibilité plus élevées au « point de coupure » > 4 ppm (248). Cependant, ce « point de coupure » avait une valeur de sensibilité plus faible (0,79) que l'étude de Reynold (0,86) (232). Pour l'étude TGV nous avons retenu un seuil de 3 ppm pour distinguer les femmes enceintes fumeuses des non-fumeuses. Les résultats obtenus ont bien différencié les fumeuses des non fumeuses avec des effets sur le poids de naissance des nouveau-nés de mères fumeuses.

Nos résultats de l'étude T-CAFE ont montré une corrélation entre le taux de CO expiré et le nombre de cigarettes fumées par jour déclaré, et nous avons également une corrélation avec les concentrations placentaires de cadmium ($P < 0,0174$). Une des limites de la mesure du CO expiré est sa durée de demi-vie inférieure à 6 heures (104) qui ne permet pas de dépister une intoxication oxycarbonée au-delà de cette durée.

IV.4. Carboxyhémoglobine (HbCO) au cordon

La carboxyhémoglobine (HbCO) au cordon est le biomarqueur utilisé pour mesurer l'impact du tabagisme maternel sur le fœtus puis le nouveau-né. Nous savons que le CO passe au fœtus par diffusion simple. Nous avons utilisé ce biomarqueur dans nos deux études. Nous remarquons que l'HbCO est toujours anormal chez les nouveau-nés de mère fumeuses ou de mère non fumeuses mais subissant du tabagisme passif. Dans une étude précédente, nous avons démontré que le taux de HbCO était corrélé au taux de CO expiré (223).

IV.5. Cadmium

Le cadmium est un marqueur non spécifique de la fumée de tabac. Pour rappel, l'objectif principal de notre étude était de mesurer l'exposition au Cd dans chaque groupe (FEF contrôle (+), FEF-CO no quit, FEF-CO quit et FEnF, liée à la fumée de tabac dans le sang de la mère, le placenta et dans le sang du cordon au moment de l'accouchement et s'il existait une corrélation entre la concentration de Cd sur le sang de la mère, le placenta et sur sang du cordon et les caractéristiques du nouveau-né et le poids du placenta.

Les résultats ont montré que les niveaux de cadmium sanguin maternel et cordonaux étaient inférieurs à la limite de détections pour l'ensemble des groupes FEF contrôle, FEF-CO et FEnF.

Le cadmium a été détecté dans tous les groupes des femmes enceintes fumeuses et non fumeuses. Les concentrations les plus élevées étaient retrouvées chez les femmes enceintes fumeuses [Cd] FEF contrôle (+) > [Cd] FENF > [Cd] FEF-CO no quit > [Cd] FEF-CO quit.

Nous avons trouvé une différence significative entre les groupes FEF contrôle (+) versus FEF-CO no quit ($p < 0,0004$) et également une autre différence significative toujours entre le groupe FEF contrôle (+) versus FEF-CO quit ($p < 0,0150$).

Après une régression linéaire entre le Cd et des covariables nous avons trouvés une corrélation entre le Cd placentaire versus le CO expiré $p < 0,0174$ et une deuxième corrélation entre la concentration placentaire de Cd et le nombre de cigarettes fumées par jour. Nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la concentration placentaire et l'âge gestationnel (SA), le poids de naissance, le PC et le nombre de cigarette à l'accouchement.

L'analyse de régression linéaire entre le Cd placentaire et le poids des placentas a montré une corrélation très faible mais significatives ($r^2 = 0,05736$) avec $p < 0,0324$. Nos résultats montrent également que des concentrations placentaires de Cd étaient plus élevé dans les placentas de nouveau-nés ayant présentés un retard de croissance intra utérin (RCIU). En effet, les FEF contrôle (+) présentaient une fréquence de 15,2% de nouveau-nés présentant un poids de naissance < à 2500 g

Au vu de ces résultats nous pouvons dire que le placenta accumule le cadmium. De plus, pour les femmes fumeuses, le Cd est lié à la consommation de tabac. Nous avons retrouvé une concentration de Cd chez les non-fumeuses. Nous pouvons dire que les concentrations élevées de Cd chez les femmes enceintes non fumeuses ne sont pas d'origine tabagique puisque leurs résultats de CO expiré à l'accouchement sont normaux ainsi que la HbCO des nouveau-nés. Nous remarquons que 20,7 % des femmes enceintes non-fumeuses déclaraient une profession artisan commerçant ou profession intellectuelle supérieure.

La concentration valeur normale de Cd dans la population générale est inférieure à 1,0 $\mu\text{g}/100$ ml. Nous pouvons conclure que les concentrations placentaires de Cd trouvées sont élevées. Dans la revue de la littérature, il n'y a pas de seuil établi pour la femme enceinte. Notre étude est la première a montré qu'il existe une corrélation entre la concentration placentaire de cadmium et le taux de CO dans l'air expiré.

Selon la revue de la littérature, les concentrations de Cd placentaires étaient plus élevées que celles détectées dans le sang maternel.

-Les concentrations placentaires de Cd étaient significativement corrélée avec le Cd sur sang et urines maternel selon Roels et al 1978 (170), Al Saleh et al 2011(173), Kippler et al, 2010 (174)

- qu'il y a une différence de concentration placentaire de Cd entre le 1^{er} et le 3^e trimestre de la grossesse. Une seule étude a démontré cela Kantola et al 2000 (171) ;

- certains auteurs suggèrent que le placenta agirait comme une « barrière » diminuant le passage du Cd vers le fœtus Kuhnert et al (169), Roels et al 1978 (170). Cet effet barrière dépendrait du polymorphisme maternels concernant les gènes qui codent pour la métallothioneine (MT) selon Tekin et al 2011a (175)

- concernant la distribution du Cd dans le placenta les données sont très contradictoires. Kippler et al 2010 (176) avait décrit des concentrations différentes selon que le prélèvement ait été fait en périphérie ou au centre du placenta

- l'étude Fagher et al 1993 (177), des taux placentaires de Cd ont été retrouvés à des valeurs plus élevés dans des placentas de nouveau-nés prématurés versus des placentas de nouveau-nés à terme.

- quelques études ont rapporté des concentrations placentaires de Cd plus élevées dans les placentas de nouveau-nés ayant présentés un retard de croissance intra utérin (RCIU).

Nos résultats indiquent que la concentration placentaire de Cd peut servir de biomarqueur non invasif associé à d'autres biomarqueurs comme la mesure du CO expiré, la cotinine urinaire, la carboxyhémoglobine.

IV.6. Tabagisme actif et poids de naissance

L'exposition à la fumée de tabac pendant la grossesse induit une diminution du poids de naissance. Les résultats de notre étude TGV ont montré l'impact bénéfique de l'arrêt précoce du tabac sur l'apparition du RCIU. Plus l'arrêt est précoce, plus le risque de RCIU se réduit. Parmi les 5244 patientes incluses, l'incidence du RCIU < 10^e percentile était de 10,6 %, 12,1 %, 8,5 %, 9,1 %, 21,1 % et 22,9 % pour les groupes non-fumeurs, fumeurs passifs, arrêt du premier trimestre, arrêt du deuxième trimestre, arrêt du troisième trimestre et fumeurs pendant toute la grossesse respectivement.

Le tabagisme maternel augmente le risque de faible poids de naissance, de très faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin. Il existe une relation entre l'exposition au tabagisme actif et passif et le poids de naissance, le risque de faible poids de naissance, de très faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin, ce qui étaye un lien de causalité. L'arrêt du tabac doit intervenir le plus tôt possible, idéalement avant la quinzième semaine de gestation, afin de rapprocher le risque de RCIU des causes non liées au tabagisme.

L'arrêt précoce du tabac est un facteur de protection contre le risque excessif de RCIU chez les fumeuses. Notre étude montre également l'importance de la mesure du CO expiré pour détecter l'incidence du RCIU en fonction de l'exposition au tabagisme actif ou passif pendant la grossesse. Enfin, la prise en charge de l'arrêt de l'exposition au tabagisme maternel actif ou passif apparaît comme une action de santé publique majeure pour réduire le petit poids de naissance et le RCIU, indicateurs de morbidité et de mortalité périnatales.

Il ressort de l'étude T-CAFE que la comparaison des poids de naissance entre les 3 groupes FEF contrôle (+), FEF-CO expérimental et FEnF contrôle (-) a montré une différence significative avec $p < 0,0056$. Le poids moyen de naissance des nouveau-nés des mères FEF-CO expérimental était plus élevé que celui des nouveau-nés des mères FEF contrôle (+).

Les comparaisons multiples poids de naissance ont montré une différence significative des poids de naissance des nouveau-nés FEnF versus des nouveau-nés de mère FEF contrôle (+) $p < 0,0077$. Nous n'avons pas trouvé de différence entre les poids de nouveau-nés de FEnF versus nouveau-né FEF mesure du CO, $p > 0,99999$. Nous avons montré un effet de la mesure du CO expiré sur le changement de comportement des fumeuses du groupe FEF-CO expérimental versus FEF-Contrôle (+). Bien que le nombre de jours d'arrêt était supérieur dans le groupes FEF-Contrôle (+) par rapport au FEF-CO expérimental, le taux de CO dans l'air expiré à l'accouchement était deux fois moins élevé dans le groupe FEF-CO expérimental. Et la carboxyhémoglobine des nouveau-nés des mères FEF-Contrôle (+) était plus élevée que celle des nouveau-nés de mères FEF-CO expérimental. La mesure du CO dans l'air expiré associé à un retour d'information sur le résultat obtenu améliore le poids de naissance.

IV.7. Tabagisme passif et poids de naissance

Notre étude montre également un résultat très intéressant concernant le tabagisme passif. Une très grande proportion de femmes enceintes non fumeuses étaient en effet exposées au tabagisme passif (CO expiré ≥ 3 ppm associé au déclaratif). Cependant ce résultat est à prendre avec prudence étant donné que nous n'avons pas utilisé de biomarqueur spécifique du tabac dans ce groupe en plus de la mesure du CO expiré.

Parmi leurs nouveau-nés, 60,4% présentaient un petit poids de naissance, 13,7% le très petit poids de naissance et 12,1% un RCIU inférieur au percentile 10^e et 8,8% inférieur au percentile 5^e. Dans une étude précédente nous avons montré l'impact important du tabagisme paternel sur la diminution très significative du poids de naissance (223). D'autres études sur le tabagisme passif, dont une méta-analyse, ont montré le lien entre l'exposition au tabagisme passif, le petit poids de naissance et le RCIU (249) (250) (251). La contribution de la présente étude a été de rechercher systématiquement, avec la mesure du CO expiré, le tabagisme passif, qui n'est habituellement pas recherché ou mal évalué. Notre étude apporte de nouvelles informations montrant les effets néfastes du tabagisme passif sur le poids de naissance < 2500 g, le très petit poids de naissance et le RCIU et l'utilité du dépistage pendant la grossesse.

La fumée de tabac est une source majeure de pollution de l'air intérieur dans les habitations (96). Il est important de rappeler que la fumée de tabac contient plus de 7000 composés toxiques libérés dans la fumée de tabac (102) qui peuvent avoir des effets physiopathologiques individuels ou associés sur le développement du fœtus et du placenta.

IV.8. Tabagisme actif et/ou passif et prématurité

Nos résultats ont également montré l'impact du tabagisme actif et passif sur les naissances prématurées. En effet, nous avons constaté des proportions croissantes de naissances prématurées du groupe de fumeurs passifs au groupe de fumeurs actifs toute la grossesse. Nous avons également constaté que les femmes qui fumaient jusqu'au troisième trimestre ou tout au long de la grossesse avaient une incidence de naissance prématurée huit fois plus élevée que les femmes non fumeuses, et une incidence vingt fois plus élevée pour les femmes exposées au tabagisme passif. Nos résultats montrent également une proportion plus élevée de nouveau-nés prématurés chez les femmes fumeuses ou exposées à la fumée de tabac et ayant un taux de CO exhalé ≥ 3 ppm (OR : 8,7 (7,14 -10,67) $p < 0,0001$ (IC 95%). Ces résultats

sont cohérents avec d'autres études Wang X et al, 2020 (aOR : 1,6 [1,2-2,0], (36) Diguisto C et al, 2020 (10) et Lawder R. *et al*, 2019 (38).

L'étude de Kyrklund-Blomberg et al, (252) a montré que le risque d'accouchement prématuré augmentait de manière constante avec la quantité de tabac fumé. En outre, cette étude a conclu que l'impact le plus élevé du tabagisme a été observé sur le risque d'accouchement très prématuré chez les femmes qui fumaient au moins 10 cigarettes par jour, ils ont trouvé un odds ratio de 1,7. (253). Le risque d'accouchement prématuré était augmenté avec l'intensité et la poursuite du tabagisme actif maternel (OR =1,16 [1,14-1,17] pour 1-9 cigarettes par jour ; OR = 1,30 [1,28-1,33] pour \geq 20 cigarettes par jour au premier trimestre ; OR =1,42 [1,39-1,44] pour 1-9 cigarettes par jour ; OR = 1,58 [1,53-1,63] pour \geq 20 cigarettes par jour).(37). L'étude de Wallace et al a démontré comment le tabagisme continu tout au long de la grossesse était associé à une augmentation des naissances prématurées. (241). L'étude de Choltus et al a démontré que le tabagisme maternel est un facteur de risque de rupture prématurée des membranes fœtales, responsable de 30% des naissances prématurées dans le monde (44). Les dernières recommandations françaises pour la pratique clinique de 2018 font écho à ce constat selon lequel le tabagisme est associé à un risque accru de rupture prématurée des membranes (254).

Le tabagisme passif influence également le risque d'accouchement prématuré. Dans notre étude, la proportion de femmes enceintes exposées au tabagisme passif et présentant un résultat \geq 3 ppm est deux fois plus élevée que celle estimée par le seul déclaratif. Pour Raja et al, 2020, le risque d'accouchement prématuré était très élevé (ORa :4,03 [1,2-13,5] en cas de conjoint fumeur > 20 cigarettes par jour. (39). Dans une méta-analyse Cui et al, 2016 ont montré une augmentation de 20% de l'incidence de l'accouchement prématuré (ORa =1,20 [1,07-1,34])(40). Dans une étude chinoise, le risque d'accouchement prématuré avant 32 semaines de gestation était doublé en cas de tabagisme passif (OR =1,98 [1,41-2,76] (41). Dans une méta-analyse, Leonardi-Bee J et al, 2008, ont rapporté un risque accru de 18% d'accouchement prématuré en cas d'exposition au tabagisme passif (OR =1,18 [1,03-1,35]. (42).

Dans l'étude T-CAFE, nous avons recherché le tabagisme passif déclaratif du conjoint chez les FEF-Contrôle (+) et FEF-CO expérimental. Le nombre moyen de cigarettes fumées par jour était supérieur de 6 cigarettes dans le groupe FEF-Contrôle (+). Bien que le protocole de l'étude T-CAFE ne prévoyait pas de réaliser la mesure de CO expiré chez le conjoint, nous pouvons dire que le tabagisme du conjoint impact le poids de naissance des nouveau-nés de mère FEF-Contrôle (+). Le tabagisme passif du conjoint ou de la famille

Le tabagisme du conjoint vient s'ajouter à celui de la mère dans le groupe FEF-Contrôle (+) pour les femmes qui n'ont pas arrêté de fumer. En effet, 71,8 % de femmes enceintes fumeuses déclaraient avoir un conjoint fumeur. Nous pouvons également dire que le tabagisme passif provenant du conjoint a des effets sur le poids de naissance des nouveau-nés de mère FEF-Contrôle (+). Plus globalement d'autres sources, d'exposition au tabac provenant de la famille, le lieu de travail ont également des effets négatifs sur le poids de naissance.

IV.9. Tabagisme et allaitement maternel

Les résultats de nos deux études montrent que le choix de l'allaitement par les femmes enceintes fumeuses s'oriente le plus souvent vers l'allaitement artificiel. Ces résultats rejoignent ceux de la revue de la littérature (83), (84), (80), (85), (86). Il est bien établi que la nicotine interfère dans la mise en place de l'allaitement maternel avec un effet négatif sur le taux de prolactine(79). En cas de tabagisme maternel, le retard ou la moins grande fréquence de mises au sein, une quelconque difficulté de mise au sein du bébé peut contribuer à perturber l'enchaînement des réactions endocrines à l'origine de la réduction de la production lactée (80), (81). L'étude de Horta et al 2001 (255), le tabagisme maternel augmente le risque de sevrage précoce. Le tabagisme impacte négativement la réussite et la poursuite de l'allaitement maternel par le renfort de facteurs extrinsèques : faible soutien de l'entourage, existence d'un tabagisme passif du conjoint ou de l'entourage familial proche, dépression, faible confiance en sa propre capacité à allaiter (87), (88), (89), (90). Les effets délétères du tabagisme passif sur l'allaitement maternel sont les mêmes que ceux du tabagisme actif (91), (85), (86). Les effets bénéfiques de l'allaitement maternel peuvent diminuer les effets négatifs du tabagisme actif et/ou passif à condition que la durée de l'allaitement maternel soit au moins égal à six mois. Pour favoriser l'allaitement maternel, les mesures de prise en charge de l'arrêt du tabac doivent être mobilisés et notamment la prescription des substituts nicotiques (92), (93).

IV.10. Points forts et limites

Les résultats de ces deux études sur le tabagisme de la femme enceinte avec des schémas de recherche différents permettent d'apporter des résultats qui se complètent et qui se rejoignent.

1°) Les points forts : l'étude ancillaire est réalisée à partir des données de l'étude *Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes*, étude interventionnelle à risque avec contrainte

minime de catégorie 2 et monocentrique. L'étude TCAFE a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Sud Méditerranée II en date de l'avis (amendement n°3) février 2020 dont le numéro ID-2018-A02514-51. De mars 2019 à octobre 2021, les données ont été recueillies. L'étude TCAFE est un essai clinique comparatif, randomisé, en deux bras parallèles (expérimental avec la mesure du CO expiré versus prise en charge habituelle du tabagisme) avec inclusion de 70 femmes enceintes fumeuses lors de leur première consultation de grossesse (au plus tard, à la 24ème SA) et 29 patientes enceintes « strictement non fumeuses ». L'utilisation de plusieurs biomarqueurs tels que le CO dans l'air expiré, la concentration placentaire de Cd, la carboxyhémoglobine. Notre étude est la première à montrer qu'il existe une corrélation entre la concentration placentaire de cadmium et le taux de CO dans l'air expiré. Notre étude confirme également comme d'autres études que le Cadmium s'accumule dans le placenta (176) (207) (166) (208) et a trouvé une corrélation significative entre le Cd placentaire et les poids des placentas $p < 0,032$.

Les limites : l'exploration des objectifs secondaires toxicologiques s'est limitée uniquement au dosage du Cadmium dans le sang maternel, placentaire, sang cordonal et placentaire pour des raisons de financement, un biomarqueur non spécifique le CO expiré a été associé. Les niveaux de cadmium sanguin maternel et cordonales étaient inférieurs à la limite de détections pour l'ensemble des groupes FEF contrôle, FEF-CO expérimental et FEnF, ce qui nous a empêché de comparer les concentrations de la mère et du fœtus avec les concentrations placentaires de Cd.

2°) L'étude TGV présente plusieurs points forts, notamment un nombre et un pourcentage élevés de fumeuses enceintes suivies. Il s'agit d'une étude prospective multicentrique sur 4 sites portant sur 5244 femmes enceintes non-fumeuses et fumeuses, qui a évalué l'effet d'un arrêt précoce du tabac sur l'incidence du RCIU chez ces dernières. Un autre point fort de l'étude est l'évaluation objective du niveau d'exposition au tabagisme actif et passif par la mesure du CO exhalé à l'inclusion et au moment de l'accouchement.

Les limites de l'étude sont le manque d'information concernant, les antécédents de petits poids de naissance, de RCIU ou de prématurité. Le tabagisme passif chez les non-fumeuses n'est pas objectivé avec un biomarqueur spécifique du tabac.

Conclusion et perspectives

Le tabagisme maternel est sans doute le facteur de risque modifiable le plus important pour les issues défavorables de la grossesse. Le tabagisme actif et/ou passif pendant la grossesse est associé à un risque augmenté de petit poids de naissance, de très petit poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin même à un faible tabagisme. Un arrêt précoce réduit le risque de faible poids de naissance et de retard de croissance intra-utérin. Le tabagisme passif a un impact négatif sur le développement fœtal, intermédiaire à celui du tabagisme actif. Nos résultats confirment que la pratique professionnelle la plus importante est de conseiller l'arrêt du tabac le plutôt possible, idéalement avant la 15 SA. Nous savons qu'une grande majorité de femmes enceintes fumeuses n'arrivent pas à arrêter de fumer parce qu'elles sont très dépendantes à la nicotine. Pour prévenir toute diminution du poids de naissance, il faut préconiser une abstinence totale dès le début de la grossesse. L'éviction des 7000 composés toxiques de la fumée de tabac est la meilleure protection pour la femme enceinte et le fœtus. La mesure du monoxyde de carbone est un biomarqueur de choix pour le dépistage d'une exposition à la fumée de tabac actif/passif à partir de 3 ppm. Le défi est de proposer un dépistage et un suivi sans stigmatiser les femmes enceintes et les aider à arrêter de fumer en leur apportant l'aide médicamenteuse, cognitivo-comportementale et psycho-sociale dont elles ont besoin. Cette prise en charge permettrait de faire bénéficier les enfants à naître d'une oxygénation normale. Ceci permettrait également de donner aux nouveau-nés de mères fumeuses, les bénéfices de l'allaitement maternel, ce qui permettrait d'inverser les effets du tabagisme in utero.

Au-delà des recherches toxicologiques visant à mieux comprendre, la toxicité de la fumée de tabac, il importe de développer parallèlement les méthodologies diagnostiques dont fait partie la mesure du CO expiré et thérapeutique pour améliorer la prévention du tabagisme actif et passif des femmes. Ceci leur permettrait d'éviter les maladies cardiovasculaires ou respiratoires et les cancers responsables de handicaps, d'altération de leur qualité de vie et/ou de mortalité prématurée. Cette stratégie contribuerait également à mieux préserver la qualité de l'air domestique ce qui représenterait une protection et un gain de santé pour leurs enfants.

Il serait nécessaire de développer une communication autour de la mesure de CO expiré destinée aux femmes enceintes, aux couples et aux professionnels de santé de la périnatalité.

La nécessité de poursuivre des travaux de recherche sur l'exposition à la fumée de tabac et la grossesse via des études associant plusieurs biomarqueurs spécifiques ou non spécifiques.

Pour les recherches sur la concentration placentaire de cadmium des normes de qualités uniformes devraient être produites pour l'utilisation de placenta, que les concentrations soient rapportées en unité standardisé. La recherche sur la concentration placentaire de cadmium devrait permettre d'établir un seuil de concentration de Cadmium chez la femme enceinte en début de grossesse et à l'accouchement. Cette recherche permettrait d'établir un seuil de toxicité à partir duquel le placenta ne pourrait plus se développer ou sa capacité fonctionnelle serait atteinte ou une altération telle qu'il ne lui serait plus possible de transférer au fœtus les éléments nutritifs et nécessaires à son développement. L'objectif serait de mieux comprendre l'action intra-cellulaire placentaire du cadmium pour en limiter les effets négatifs. L'association de plusieurs marqueurs permettraient de mesurer l'impacts des différentes sources d'exposition (tabagisme actif et/ou passif, environnement) et peut-être d'établir un lien de proportionnalité par exemple entre le CO dans l'air expiré et le Cadmium mesuré dans différents milieux biologiques

Références bibliographiques

1. WHO 2021. WHO Report on the global Tobacco epidemic 2021 - 9789240032095-eng.pdf 212pages, <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/343287/9789240032095-eng.pdf>.
2. Pasquereau A, Adler R, Guignard R, Nguyen-Thanh V. Consommation de tabac parmi les adultes : bilan de cinq années de programme national contre le tabagisme, 2014-2019. *Bull Epidémiol Hebd.* 2020;(8):273-81.
3. Naissances et taux de natalité | Insee [Internet]. [cité 16 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381380>
4. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys, *J Gyn Obstet Reproduction*, vol 46, Dec 2017, <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.09.002>. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 déc 2017;46(10):701-13.
5. de Mouzon J., Belaisch-Allart. Tabac et fertilité féminine – Smoking and female fertility, dossier in *La lettre du Gynécologue* - n°340 - mars 2009. :4.
6. Kovac JR, Khanna A, Lipshultz LI. The Effects of Cigarette Smoking on Male Fertility. *Postgrad Med.* avr 2015;127(3):338-41.
7. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod Oxf Engl.* juill 2001;16(7):1382-90.
8. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 15 mars 1996;143(6):578-87.
9. Masson E. Conférence de consensus - Grossesse et tabac [Internet]. EM-Consulte. [cité 14 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/138466/conference-de-consensus-grossesse-et-tabac>
10. Diguisto C, Dochez V. Diguisto C, Dochez V, [Consequences of Active Cigarette Smoking in Pregnancy - CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines on the management of smoking during pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 1st juill. 2020;48(7-8):559-66. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie.* 48(7):559-566. doi:10.1016/j.gofs.2020.03.025.
11. Domínguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol.* déc 1994;10(6):665-8.
12. Yuan S, Liu J, Larsson SC. Smoking, alcohol and coffee consumption and pregnancy loss: a Mendelian randomization investigation. *Fertil Steril.* 2021;116(4):1061-7.
13. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol.* nov 1998;8(8):520-6.

14. Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, et al. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*. 4 févr 1999;340(5):333-9.
15. Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health*. 2000;24(4):413-20.
16. Nielsen A, Gerd Hannibal C, Eriksen Lindekilde B, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C, et al. Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85(9):1057-65.
17. George L, Granath F, Johansson ALV, Annerén G, Cnattingius S. Environmental tobacco smoke and risk of spontaneous abortion. *Epidemiol Camb Mass*. sept 2006;17(5):500-5.
18. Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2008;115(2):176-83.
19. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. févr 2009;15(1):31-44.
20. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analysis of Miscarriage and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2014;179(7):807-23.
21. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control*. juill 2015;24(4):328-35.
22. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 22 déc 2017;17(1):437.
23. Coste J, Bouyer J, Ughetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly JL, et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002). *Hum Reprod Oxf Engl*. sept 2004;19(9):2014-8.
24. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*. avr 1999;16(3):208-15.
25. Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, et al. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*. 1 févr 2003;157(3):185-94.
26. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril*. déc 2018;110(7):1328-37.
27. US Department of Health and Human Services. The Health consequences of smoking – 50 years of progress, A Report of the Surgeon general, 2014 : sexual function, The Health consequences of smoking – 50 years of progress,. 2014.

28. Horne AW, Brown JK, Nio-Kobayashi J, Abidin HBZ, Adin ZEHA, Boswell L, et al. The association between smoking and ectopic pregnancy: why nicotine is BAD for your fallopian tube. *PloS One*. 2014;9(2):e89400.
29. Castles A, Adams EK, Melvin CL. Effects of smoking during pregnancy: five meta-analyses. *Am J Prev Med*. 1999;16(3):208-15.
30. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2985-90.
31. Wei J, Liu CX, Gong TT. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget*. 2015;6(41):43667.
32. Boujenah J. [Response of Jerémy Boujenah to Gilles Grangé et al.: CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines for Smoking Management during Pregnancy-Short Text. *Gynecol Obstet Fertil Senol* [2020]; [7-8] : <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.04.005>]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. août 2020;48(7-8):625-6.
33. Newman MG, Lindsay MK, Graves W. Cigarette smoking and pre-eclampsia: their association and effects on clinical outcomes. *J Matern Fetal Med*. juin 2001;10(3):166-70.
34. Courtney R. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General, 2014Us Department of Health and Human Services Atlanta, GA: Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 20141081 pp. Online (grey literature): <http://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/>. *Drug Alcohol Rev*. 2015;34(6):694-5.
35. Liu B, Xu G, Sun Y, Qiu X, Ryckman KK, Yu Y, et al. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: a dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs. *PLoS Med*. 2020;17(8):e1003158.
36. Wang X, Lee NL, Burstyn I. Exposure-response analysis of the association of maternal smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to preterm birth and small-for-gestational-age in a national US sample, 2016-2018 [Internet]. *Epidemiology*; 2021 mars [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.01.21252530>
37. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open*. 19 avr 2019;2(4):e192514. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2514.
38. Lawder R, Whyte B, Wood R, Fischbacher C, Tappin DM. Impact of maternal smoking on early childhood health: a retrospective cohort linked dataset analysis of 697 003 children born in Scotland 1997–2009. *BMJ Open*. 1 mars 2019;9(3):e023213. doi:10.1136/bmjopen-2018-023213.
39. Rajia R, Massi MN, Ahmad M, Arifuddin S, Miskad UA. Parity, exposure to cigarette smoke and the presence of bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* are related to preterm labor incidence. *Enferm Clínica*. 1 mars 2020;30:524-527. doi:10.1016/j.enfcli.2019.07.152.

40. Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147848. doi: 10.1371/journal.pone.0147848.
41. Qiu J, He X, Cui H, Zhang C, Zhang H, Dang Y, et al. Passive Smoking and Preterm Birth in Urban China. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2014;180(1):94-102. doi: 10.1093/aje/kwu092.
42. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. sept 2008;93(5):F351-361. Doi: 10.1136/adc.2007.133553.
43. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Zahlsen K. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Environ Health Perspect*. 1 juin 2001;109(6):557-61.
44. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2011;127(4):734-41.
45. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update*. 2011;17(5):589-604.
46. Wang M, Wang ZP, Zhang M. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;289(3):513-21.
47. Meng X, Sun Y, Duan W. Meta-analysis of the association of maternal smoking and passive smoking during pregnancy with neural tube defects. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2017;140(1):18-25.
48. Bolin EH, Gokun Y, Romitti PA. Maternal Smoking and Congenital Heart Defects, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *J Pediatr*. 2021;
49. Gomez C, Delcroix MH. Les conduites addictives au féminin. *Sages-Femmes [Internet]*. 10 janv 2022 [cité 11 janv 2022]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637408821001978>
50. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. In: *Seminars in Neonatology*. Elsevier; 2000. p. 231-41.
51. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the US. *Am J Prev Med*. 2010;39(1):45-52.
52. Wikström AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology*. 2010;772-8.
53. Flenady V, Koopmans L, Middleton P. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2011;377(9774):1331-40.
54. Marufu TC, Ahankari A, Coleman T. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2015;15(1):1-15.

55. Kim BV, Aromataris EC, de Lint W. Developing a core outcome set in interventions to prevent stillbirth: a systematic review on variations of outcome reporting. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;259:196-206.
56. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med.* janv 2005;40(1):10-5.
57. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 13 déc 2018;18(1):1372.
58. Brand JS, Gaillard R, West J. Associations of maternal quitting, reducing, and continuing smoking during pregnancy with longitudinal fetal growth: Findings from Mendelian randomization and parental negative control studies. *PLoS Med.* 2019;16(11):e1002972.
59. Sabra S, Malmqvist E, Almeida L, Gratacos E, Gomez Roig MD. Differential correlations between maternal hair levels of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical subtypes. *Alcohol.* 1 août 2018;70:43-9.
60. Larsen S, Haavaldsen C, Bjelland EK, Dypvik J, Jukic AM, Eskild A. Placental weight and birthweight: the relations with number of daily cigarettes and smoking cessation in pregnancy. A population study. *Int J Epidemiol.* 1 août 2018;47(4):1141-50.
61. 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 Off J Soc Res Nicotine Tob.* 1 mai 2017;19(5):518-24.
62. Al-sheyab NA, Al-Fuqha RA, Kheirallah KA, Khabour OF, Alzoubi KH. Anthropometric measurements of newborns of women who smoke waterpipe during pregnancy: a comparative retrospective design. *Inhal Toxicol.* 9 nov 2016;28(13):629-35.
63. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study - ScienceDirect [Internet]. [cité 3 nov 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1875957213001058>
64. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bücheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure: The effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 sept 2009;146(1):37-40.
65. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 16 mai 2007;7(1):81.
66. Lu C, Zhang W, Zheng X, Sun J, Chen L, Deng Q. Combined effects of ambient air pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere.* 1 févr 2020;240:124836.

67. Norsa'adah B, SALINAH O. The Effect of Second-Hand Smoke Exposure during Pregnancy on the Newborn Weight in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS*. mars 2014;21(2):44-53.
68. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *The Lancet*. 8 janv 2011;377(9760):139-46.
69. Delcroix M, Gomez C. Grossesse et tabac ; évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré : résultats de 13 330 mesures lors de l'accouchement. *Rev Sage-Femme*. 1 sept 2006;5(3):119-24.
70. Blue NR, Page JM, Silver RM. Recurrence Risk of Fetal Growth Restriction: Management of Subsequent Pregnancies. *Obstet Gynecol Clin*. 2021;48(2):419-36.
71. Günther V, Alkatout I, Vollmer C, Maass N, Strauss A, Voigt M. Impact of nicotine and maternal BMI on fetal birth weight. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):1-6.
72. Xaverius PK, O'Reilly Z, Li A. Smoking cessation and pregnancy: timing of cessation reduces or eliminates the effect on low birth weight. *Matern Child Health J*. 2019;23(10):1434-41.
73. Glassman DC, Schuster M, Ananth CV. 286: Maternal smoking and small for gestational age births in the US. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;222(1):S193-4.
74. Ren S, Xie S, Li X. The association between maternal exposure to secondhand smoke during pregnancy and their children's cerebral palsy, Shandong, China. *Tob Induc Dis*. 2020;18.
75. Anderson TM, Lavista Ferres JM, Ren SY, Moon RY, Goldstein RD, Ramirez JM, et al. Maternal smoking before and during pregnancy and the risk of sudden unexpected infant death. *Pediatrics*. 2019;143(4).
76. Elliott AJ, Kinney HC, Haynes RL, Dempers JD, Wright C, Fifer WP, et al. Concurrent prenatal drinking and smoking increases risk for SIDS: Safe Passage Study report. *EClinicalMedicine*. 2020;19:100247.
77. Washington (CDC): US Department of Health and Human Services; 2020., Publications and Reports of the Surgeon General.tlanta. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [Internet] - PubMed [Internet]. [cité 31 janv 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32255575/>
78. Mitchell EA, Milerad J. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Rev Environ Health*. 2006;21(2):81-104.
79. Bahadori B, Riediger ND, Farrell SM. Hypothesis: smoking decreases breast feeding duration by suppressing prolactin secretion. *Med Hypotheses*. 2013;81(4):582-6.
80. Fontaine B. Tabagisme et allaitement: quelles techniques d'aide à l'arrêt du tabac proposer aux mères? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2005;34:209-12.
81. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics*. 2007;120(3):497-502.

82. Cohen SS, Alexander DD, Krebs NF. Factors associated with breastfeeding initiation and continuation: a meta-analysis. *J Pediatr*. 2018;203:190-6.
83. Giglia R, Binns CW, Alfonso H. Maternal cigarette smoking and breastfeeding duration. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1370-4.
84. Liu J, Rosenberg KD, Sandoval AP. Breastfeeding duration and perinatal cigarette smoking in a population-based cohort. *Am J Public Health*. 2006;96(2):309-14.
85. Al-Sahab B, Lanes A, Feldman M. Prevalence and predictors of 6-month exclusive breastfeeding among Canadian women: a national survey. *BMC Pediatr*. 2010;10(1):1-9.
86. Lauria L, Lamberti A, Grandolfo M. Smoking behaviour before, during, and after pregnancy: the effect of breastfeeding. *Sci World J*. 2012;2012.
87. Yılmaz E, Öcal FD, Yılmaz ZV. Early initiation and exclusive breastfeeding: Factors influencing the attitudes of mothers who gave birth in a baby-friendly hospital. *Turk J Obstet Gynecol*. 2017;14(1):1.
88. Wong MS, Mou H, Chien WT. Effectiveness of educational and supportive intervention for primiparous women on breastfeeding related outcomes and breastfeeding self-efficacy: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2021;103874.
89. Sinsuksai N, Nuampa S, Chanprapaph P. Factors predicting 6-month-exclusive breastfeeding in mothers with cesarean section. *Nurs Sci J Thail*. 2017;35(1):14-22.
90. Abdul Raheem R, Chih HJ, Binns CW. Maternal depression and breastfeeding practices in the Maldives. *Asia Pac J Public Health*. 2019;31(2):113-20.
91. Chou SY, Hsu HH, Kuo HH. Association between exposure to environmental tobacco smoke (ETS) and breastfeeding behaviour. *Acta Paediatr*. 2008;97(1):76-80.
92. Baraona LK, Lovelace D, Daniels JL. Tobacco harms, nicotine pharmacology, and pharmacologic tobacco cessation interventions for women. *J Midwifery Womens Health*. 2017;62(3):253-69.
93. Townsel C, Metz TD, Bunik M. The Term Newborn: Prenatal Substance Exposure. *Clin Perinatol*. 2021;48(3):631-46.
94. Planetoscope - Statistiques : Production mondiale de tabac [Internet]. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.planetoscope.com/agriculture-alimentation/1508-production-mondiale-de-tabac.html>
95. Amouroux J., et al , La chimie et la nature in Collection L'actualité chimique -edp sciences. Septembre 2012, 299p.
96. Schramm S. Sébastien Schramm. Étude de la composition de différentes fumées de cigarette associées aux tabagismes actif et passif. Autre. Université de Lorraine, 2012. Français. ffNNT : 2012LORR0408ff. fftel01750211. :238.
97. Winkler J. Gas phase pyrolysis of heterocyclic compounds, part 4: flow pyrolysis and annulation reactions of some oxygen heterocycles: furan, benzo[b]furan and dibenzofuran. A product oriented study. *J Anal Appl Pyrolysis* [Internet]. 1 janv 2001 [cité

- 27 avr 2022]; Disponible sur: https://www.academia.edu/56144822/Gas_phase_pyrolysis_of_heterocyclic_compound_s_part_4_flow_pyrolysis_and_annulation_reactions_of_some_oxygen_heterocycles_furan_benzofuran_and_dibenzofuran_A_product_oriented_study
98. Delcroix MH. La grossesse et le tabac, 2e éd. mise à jour, Presses Universitaires de France, Paris, Juin 2017, 127p.
 99. Dautzenberg B., B. Le tabagisme passif [Internet]. Vie publique.fr. [cité 27 avr 2022]. Disponible sur: <https://www.vie-publique.fr/rapport/24767-le-tabagisme-passif>
 100. World Health Organization – International Agency for Research on Cancer “Tobacco smoke and involuntary smoking” IARC monographs on the evaluation of carcinogenics risk to humans. Lyon, France 2004, 83, 1452 pages. 2004.
 101. Bates C, McNeill A, Jarvis M, Gray N. The future of tobacco product regulation and labelling in Europe: implications for the forthcoming European Union directive. *Tob Control*. 1999;8(2):225-35.
 102. Rodgman A., Thomas A. Perfetti, *The chemical Components of Tobacco Smoke*, 2nd Edition, 19 April 2016, CRC Press, 2332 pages. <https://doi.org/10.1201/b13973>.
 103. California Environmental Protection Agency “Proposed identification of environmental tobacco smoke as tonic air contaminant. Part A : exposure assessment” 2005, 250p.
 104. Gourlain H. Quels sont les marqueurs du tabagisme ? *J Gynecol Obstet Reprod* 2005;34 (Hors série n°1): 3S154-3S170.
 105. Kellogg MD, Behaderovic J, Bhalala O, Rifai N. Rapid and simple tandem mass spectrometry method for determination of serum cotinine concentration. *Clin Chem*. nov 2004;50(11):2157-9.
 106. Gomez C, Marquis P. Quelle est la place des marqueurs du tabagisme pendant la grossesse ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 avr 2005;34:171-81.
 107. Nordberg GF. Historical perspectives on cadmium toxicology. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 août 2009;238(3):192-200.
 108. Santé Canada. Rapport Santé de l’environnement et du milieu de travail : Le Cadmium. 1986. [Internet]. 1986. Disponible sur: <http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/pubs/water-eau/cadmiUtn!index-fra.php>.
 109. Moret JL. Phytoremédiation des sols contaminés , in *La chimie et la nature*, edp sciences, 300p, 2012, p170. In.
 110. *Cadmium_Cd109_v1.pdf* [Internet]. [cité 21 oct 2021]. Disponible sur: https://www.irsn.fr/FR/Larecherche/publications-documentation/fiches-radionucleides/Documents/environnement/Cadmium_Cd109_v1.pdf
 111. Järup L, Berglund M, Elinder CG, Nordberg G, Vahter M. Health effects of cadmium exposure--a review of the literature and a risk estimate. *Scand J Work Environ Health*. 1998;24 Suppl 1:1-51.

112. Cossa D., Lassun P. Le Cadmium en milieu marin biogéochimie et écotoxicologie. Centre Brest: Institut français de recherche pour l'exploitation de la mer, 1989; 1989 p. 108. (Rapports scientifiques et techniques de l'IFREMER). Report No.: n°16.
113. Directive n° 2011/65/UE du 08/06/11 relative à la limitation de l'utilisation de certaines substances dangereuses dans les équipements électriques et électroniques | AIDA [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: https://aida.ineris.fr/consultation_document/523#Annexe_I
114. Directive n° 2008/99/CE du 19/11/08 relative à la protection de l'environnement par le droit pénal | AIDA [Internet]. [cité 2 déc 2019]. Disponible sur: https://aida.ineris.fr/consultation_document/833
115. Cho YA, Kim J, Woo HD, Kang M. Dietary Cadmium Intake and the Risk of Cancer: A Meta-Analysis. PLOS ONE. 17 sept 2013;8(9):e75087.
116. IARC. Cadmium and cadmium compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1993;58:119-237.
117. Alexander J, Benford D, Boobis A, Eskola M, Fink-Gremmels J, Fürst P, et al. Risk assessment of contaminants in food and feed. EFSA J. 2012;10(10):s1004.
118. Marcilla A, Martínez I, Berenguer D, Gómez-Siurana A, Beltrán MI. Comparative study of the main characteristics and composition of the mainstream smoke of ten cigarette brands sold in Spain. Food Chem Toxicol. 1 mai 2012;50(5):1317-33.
119. Waseem A, Arshad J, Iqbal F, Sajjad A, Mehmood Z, Murtaza G. Pollution Status of Pakistan: A Retrospective Review on Heavy Metal Contamination of Water, Soil, and Vegetables. BioMed Res Int. 3 sept 2014;2014:e813206.
120. Satarug S, Moore MR. Adverse Health Effects of Chronic Exposure to Low-Level Cadmium in Foodstuffs and Cigarette Smoke. Environ Health Perspect. juill 2004;112(10):1099-103.
121. Friberg L, Piscator M, Nordberg G, Kjellstrom T. Cadmium in the environment. 2e édition. CRC Press, Cleveland, OH. 1974;
122. Järup L, Elinder CG, Spång G. Cumulative blood-cadmium and tubular proteinuria: a dose-response relationship. Int Arch Occup Environ Health. 1988;60(3):223-9.
123. Bernhoft RA. Cadmium Toxicity and Treatment. Sci World J. 3 juin 2013;2013:e394652.
124. IARC. Cadmium and cadmium compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 1993;58:119-237.
125. Niyogi SK, Feldman RP, Hoffman DJ. Selective effects of metal ions on RNA synthesis rates. Toxicology. 1981;22(1):9-21.
126. Ego A. Definitions: Small for gestational age and intrauterine growth retardation, J Gynecol Obstet Biol Reprod, Vol 42, issue 8, Dec 2014, pages 872-894, <http://dx.do.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.012>.

127. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age, *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, Vol 42, issue 8, 2013, pages 895-910, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jgyn.2013.09.013>.
128. Kanda E, Matsuda Y, Makino Y, Matsui H. Risk factors associated with altered fetal growth in patients with pregestational diabetes mellitus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. août 2012;25(8):1390-4.
129. Cheng CJ, Bommarito K, Noguchi A, Holcomb W, Leet T. Body mass index change between pregnancies and small for gestational age births. *Obstet Gynecol*. août 2004;104(2):286-292. doi: 10.1097/01.AOG.0000134526.37657.b0.
130. Allen VM, Joseph KS, Murphy KE, Magee LA, Ohlsson A. The effect of hypertensive disorders in pregnancy on small for gestational age and stillbirth: a population based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 6 août 2004;4(1):17.
131. Rodgman A., Thomas A.Perfetti, *The Chemical Components of Tobacco Smoke*, 2nd Edition, 19 April 2016, CRC Press, 2332 pages.
132. Djelantik A a. a. MJ, Kunst AE, van der Wal MF, Smit HA, Vrijkotte TGM. Contribution of overweight and obesity to the occurrence of adverse pregnancy outcomes in a multi-ethnic cohort: population attributive fractions for Amsterdam. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. févr 2012;119(3):283-290. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.03205.x.
133. Tsukamoto H, Fukuoka H, Koyasu M, Nagai Y, Takimoto H. Risk factors for small for gestational age. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. déc 2007;49(6):985-990. doi:10.1111/j.1442-200X.2007.02494.x.
134. Mills JL, Graubard BI, Harley EE, Rhoads GG, Berendes HW. Maternal alcohol consumption and birth weight. How much drinking during pregnancy is safe? *JAMA*. 12 oct 1984;252(14):1875-1879. doi:10.1001/jama.1984.03350140021018.
135. Odibo AO, Nelson D, Stamilio DM, Sehdev HM, Macones GA. Advanced maternal age is an independent risk factor for intrauterine growth restriction. *Am J Perinatol*. juill 2006;23(5):325-8.
136. Han Z, Mulla S, Beyene J, Liao G, McDonald SD, Knowledge Synthesis Group. Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol*. févr 2011;40(1):65-101.
137. Gardosi J, Francis A. Adverse pregnancy outcome and association with small for gestational age birthweight by customized and population-based percentiles. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2009;201(1):28.e1-8.
138. Beard JR, Lincoln D, Donoghue D, Taylor D, Summerhayes R, Dunn TM, et al. Socioeconomic and maternal determinants of small-for-gestational age births: patterns of increasing disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(5):575-83.
139. EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf [Internet]. [cité 22 oct 2021]. Disponible sur: https://www.euoperistat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf

140. Braillon A, Lansac J, Delcroix M, Gomez C, Dubois G. Braillon A, Lansac J, Delcroix M, Gomez C, Dubois G. Tabac et grossesse : la France toujours mauvaise élève ? *J Gynecol Obstet Biol Reprod* (2010)39, 1-2, doi:10.1016/j.jgyn.2010.01.003. 2010.
141. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys, *J Gyn Obstet Biol Reprod*, Vol 41, n°4, june, 2012, e1-e15, 10.1016/j.jgyn.2012.04.014. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1 juin 2012;41(4):e1-15.
142. Blondel B, Durox M, Zeitlin J. How perinatal health in France compared with other European countries in 2015 : some progress but also some concerns about newborn health, *Archives de Pédiatrie*, vol 26, n°5, July 2019, pages 249-251, <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2019.06.001>. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2019;26(5):249-51.
143. Delcroix M, Gomez C. Pregnancy and smoking: objective evaluation of effects of smoking by measurement of exposed carbon monoxide: results of 13,300 newborns at delivery. *Rev Sage-Femme*. 1 sept 2006;5(3):119-24.
144. Mateo S. Procédure pour conduire avec succès une revue de littérature selon la méthode PRISMA. *Kinésithérapie Rev*. 1 oct 2020;20(226):29-37.
145. Nishijo M. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk * COMMENTARY. *Occup Environ Med*. 1 juin 2002;59(6):394-7.
146. Shirai S., Suzuki Y, Yoshinaga J, Mizumoto Y. Maternal exposure to low-level heavy metals during pregnancy and birth size, *Journal of Environmental Science and Health, Part A Toxic/Hazardous Substances and Environmental Engineering* Volume 45, 2010 - Issue 11.
147. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Islami F, Drope J. *The Tobacco Atlas: Fifth Edition*. 2015.
148. Romano ME, Enquobahrie DA, Simpson C, Checkoway H, Williams MA. Maternal body burden of cadmium and offspring size at birth. *Environ Res*. 1 mai 2016;147:461-8.
149. Yang J, Huo W, Zhang B, Zheng T, Li Y, Pan X, et al. Maternal urinary cadmium concentrations in relation to preterm birth in the Healthy Baby Cohort Study in China. *Environ Int*. 1 sept 2016;94:300-6.
150. Akesson A, Berglund M, Schütz A, Bjellerup P, Bremme K, Vahter M. Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *Am J Public Health*. 2002;92(2):284-7.
151. Kippler M, Wagatsuma Y, Rahman A, Nermell B, Persson LÅ, Raqib R, et al. Environmental exposure to arsenic and cadmium during pregnancy and fetal size: A longitudinal study in rural Bangladesh. *Reprod Toxicol*. 1 déc 2012;34(4):504-11.
152. Cheng L, Zhang B, Huo W, Cao Z, Liu W, Liao J, et al. Fetal exposure to lead during pregnancy and the risk of preterm and early-term deliveries. *Int J Hyg Environ Health*. 1 août 2017;220(6):984-9.

153. Guo J, Wu C, Qi X, Jiang S, Liu Q, Zhang J, et al. Adverse associations between maternal and neonatal cadmium exposure and birth outcomes, *Science of The Total Environment*, Vol 575, January 1,2017, page 581-587. *Sci Total Environ.* 1 janv 2017;575:581-7.
154. Zhang Y, Xu X, Chen A, Davuljigari CB, Zheng X, Kim SS, et al. Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reprod Toxicol.* 1 janv 2018;75:49-55.
155. Järup L, Åkesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 août 2009;238(3):201-8.
156. Johnston JE, Valentiner E, Maxson P, Miranda ML, Fry RC. Maternal Cadmium Levels during Pregnancy Associated with Lower Birth Weight in Infants in a North Carolina Cohort. *PLOS ONE.* 6 oct 2014;9(10):e109661.
157. Govarts E, Remy S, Bruckers L, Den Hond E, Sioen I, Nelen V, et al. Combined Effects of Prenatal Exposures to Environmental Chemicals on Birth Weight. *Int J Environ Res Public Health.* mai 2016;13(5):495.
158. Hu X, Zheng T, Cheng Y, Holford T, Lin S, Leaderer B, et al. Distributions of heavy metals in maternal and cord blood and the association with infant birth weight in China. *J Reprod Med.* 2015;60(1):21-9.
159. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles MA, et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother–child cohort study. *Reprod Toxicol.* 1 déc 2012;34(4):622-7.
160. Luo Y, McCullough LE, Tzeng JY, Darrah T, Vengosh A, Maguire RL, et al. Maternal blood cadmium, lead and arsenic levels, nutrient combinations, and offspring birthweight. *BMC Public Health.* 24 avr 2017;17(1):354.
161. Röllin HB, Kootbodien T, Channa K, Odland JØ. Prenatal Exposure to Cadmium, Placental Permeability and Birth Outcomes in Coastal Populations of South Africa. *PLoS ONE.* 6 nov 2015;10(11):e0142455.
162. Sun H, Chen W, Wang D, Jin Y, Chen X, Xu Y. The effects of prenatal exposure to low-level cadmium, lead and selenium on birth outcomes. *Chemosphere.* 2014;108:33-9.
163. Vidal AC, Semenova V, Darrah T, Vengosh A, Huang Z, King K, et al. Maternal cadmium, iron and zinc levels, DNA methylation and birth weight. *BMC Pharmacol Toxicol.* 15 juill 2015;16:20.
164. Huang S, Kuang J, Zhou F, Jia Q, Lu Q, Feng C, et al. The association between prenatal cadmium exposure and birth weight: A systematic review and meta-analysis of available evidence. *Environ Pollut.* 1 août 2019;251:699-707.
165. Hecht EM, Arheart K, Lee DJ, Hennekens CH, Hlaing WM. A cross-sectional survey of cadmium biomarkers and cigarette smoking. *Biomark Biochem Indic Expo Response Susceptibility Chem.* juill 2016;21(5):429-35.

166. Esteban-Vasallo MD, Aragonés N, Pollan M, López-Abente G, Perez-Gomez B. Mercury, Cadmium, and Lead Levels in Human Placenta: A Systematic Review. *Environ Health Perspect.* oct 2012;120(10):1369-77.
167. Hubermont G, Buchet JP, Roels H, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury and cadmium in women living in a rural area. *Int Arch Occup Environ Health.* 1 juin 1978;41(2):117-24.
168. Korpela H, Loueniva R, Yrjänheikki E, Kauppila A. Lead and cadmium concentrations in maternal and umbilical cord blood, amniotic fluid, placenta, and amniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol.* nov 1986;155(5):1086-9.
169. Kuhnert PM, Kuhnert BR, Bottoms SF, Erhard P. Cadmium levels in maternal blood, fetal cord blood, and placental tissues of pregnant women who smoke. *Am J Obstet Gynecol.* 15 avr 1982;142(8):1021-5.
170. Roels H, Hubermont G, Buchet JP, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women: III. Factors influencing the accumulation of heavy metals in the placenta and the relationship between metal concentration in the placenta and in maternal and cord blood. *Environ Res.* 1 janv 1978;16(1):236-47.
171. Kantola M, Purkunen R, Kröger P, Tooming A, Juravskaja J, Pasanen M, et al. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environ Res.* mai 2000;83(1):54-66.
172. Milnerowicz H. Metalloproteins in human placenta and fetal membranes in non-smoking and smoking women. *Acta Biochim Pol.* 1993;40(1):179-81.
173. Al-Saleh I, Shinwari N, Mashhour A, Rabah A. Birth outcome measures and maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium and mercury) in Saudi Arabian population. *Int J Hyg Environ Health.* 1 mars 2014;217(2):205-18.
174. Kippler M, Hoque AMW, Raqib R, Öhrvik H, Ekström EC, Vahter M. Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol Lett.* 1 févr 2010;192(2):162-8.
175. Tekin D, Kayaalti Z. The effects of metallothionein 2A polymorphism on placental cadmium accumulation: is metallothionein a modifying factor in transfer of micronutrients to the fetus? *J Appl Toxicol* 32:270–275. 2011a;
176. Kippler M, Hoque AMW, Raqib R, Öhrvik H, Ekström EC, Vahter M. Accumulation of cadmium in human placenta interacts with the transport of micronutrients to the fetus. *Toxicol Lett.* 1 févr 2010;192(2):162-8.
177. Fagher U, Laudanski T, Schütz A, Sipowicz M, Akerlund M. The relationship between cadmium and lead burdens and preterm labor. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* févr 1993;40(2):109-14.
178. Everson Todd M., Marable Carmen, Deysenroth Maya A., Punshon Tracy, Jackson Brian P., Lambertini Luca, et al. Placental Expression of Imprinted Genes, Overall and in Sex-Specific Patterns, Associated with Placental Cadmium Concentrations and Birth Size. *Environ Health Perspect.* 127(5):057005.

179. White AJ, O'Brien KM, Jackson BP, Karagas MR. Urine and toenail cadmium levels in pregnant women: A reliability study. *Environ Int.* 1 sept 2018;118:86-91.
180. Zhao H, Tang J, Zhu Q, He H, Li S, Jin L, et al. Associations of prenatal heavy metals exposure with placental characteristics and birth weight in Hangzhou Birth Cohort: Multi-pollutant models based on elastic net regression. *Sci Total Environ.* 10 nov 2020;742:140613.
181. Levin AA, Miller RK. Fetal toxicity of cadmium in the rat: Maternal vs fetal injections. *Teratology.* 1980;22(1):1-5.
182. Paniagua-Castro N, Escalona-Cardoso G, Chamorro-Cevallos G. Glycine reduces cadmium-induced teratogenic damage in mice. *Reprod Toxicol.* 1 janv 2007;23(1):92-7.
183. Fernández EL, Gustafson AL, Andersson M, Hellman B, Dencker L. Cadmium-Induced Changes in Apoptotic Gene Expression Levels and DNA Damage in Mouse Embryos Are Blocked by Zinc. *Toxicol Sci.* 1 nov 2003;76(1):162-70.
184. Nakashima K, Wakisaka T, Fujiki Y. Dose-response relationship of cadmium embryotoxicity in cultured mouse embryos. *Reprod Toxicol.* 1 janv 1987;1(4):293-8.
185. Christley J, Webster WS. Cadmium uptake and distribution in mouse embryos following maternal exposure during the organogenic period: A scintillation and autoradiographic study. *Teratology.* 1983;27(3):305-12.
186. Ferm VH. Developmental Malformations Induced by Cadmium. *Neonatology.* 1971;19(1-3):101-7.
187. Webster WS, Messerle K. Changes in the mouse neuroepithelium associated with cadmium-induced neural tube defects. *Teratology.* 1980;21(1):79-88.
188. Wang H, Liu L, Hu YF, Hao JH, Chen YH, Su PY, et al. Maternal serum cadmium level during pregnancy and its association with small for gestational age infants: a population-based birth cohort study. *Sci Rep.* 3 mars 2016;6:22631.
189. Liu H, Xia W, Xu S, Zhang B, lu B, Huang Z, et al. Cadmium body burden and pregnancy-induced hypertension. *Int J Hyg Environ Health.* 1 mars 2018;221(2):246-51.
190. Zhou J, Zhang C, Du B, Cui H, Fan X, Zhou D, et al. Effects of zinc application on cadmium (Cd) accumulation and plant growth through modulation of the antioxidant system and translocation of Cd in low- and high-Cd wheat cultivars. *Environ Pollut.* 1 oct 2020;265:115045.
191. Walker N, Filis P, O'Shaughnessy PJ, Bellingham M, Fowler PA. Nutrient transporter expression in both the placenta and fetal liver are affected by maternal smoking. *Placenta.* mars 2019;78:10-7.
192. Yamagashi Y, Furukawa S, TANAKA A, KOBAYASHI Y, Sugiyama A. Histopathological localization of cadmium in rat placenta by LA-ICP-MS analysis. *J Toxicol Pathol.* 1 oct 2016;29.

193. Zhang Y, Xu X, Chen A, Davuljigari CB, Zheng X, Kim SS, et al. Maternal urinary cadmium levels during pregnancy associated with risk of sex-dependent birth outcomes from an e-waste pollution site in China. *Reprod Toxicol*. 1 janv 2018;75:49-55.
194. Wrześniak M, Kepinska M, Królik M, Milnerowicz H. Influence of tobacco smoking on transferrin sialylation during pregnancy in smoking and non-smoking women with iron deficiency. *Environ Toxicol Pharmacol*. sept 2016;46:95-102.
195. Taylor CM, Golding J, Emond AM. Moderate Prenatal Cadmium Exposure and Adverse Birth Outcomes: a Role for Sex-Specific Differences? *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(6):603-11.
196. Moya J, Phillips L, Sanford J, Wooton M, Gregg A, Schuda L. A review of physiological and behavioral changes during pregnancy and lactation: Potential exposure factors and data gaps. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. sept 2014;24(5):449-58.
197. Lauwerys R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles : cadmium. 4e édition, Paris, Masson, 1999;p171-188.
198. Guo J, Wu C, Qi X, Jiang S, Liu Q, Zhang J, et al. Adverse associations between maternal and neonatal cadmium exposure and birth outcomes. *Sci Total Environ*. 1 janv 2017;575:581-7.
199. Jumarie C, Campbell PG, Houde M, Denizeau F. Evidence for an intracellular barrier to cadmium transport through Caco-2 cell monolayers. *J Cell Physiol*. août 1999;180(2):285-97.
200. Piasek M, Blanuša M, Kostial K, Laskey JW. Low iron diet and parenteral cadmium exposure in pregnant rats: the effects on trace elements and fetal viability. *Biometals*. 1 févr 2004;17(1):1-14.
201. Semczuk M, Semczuk-Sikora A. New data on toxic metal intoxication (Cd, Pb, and Hg in particular) and Mg status during pregnancy. *Med Sci Monit*. 2001;7(2):332-40.
202. Ohta H, Ichikawa M, Seki Y. Effects of Cadmium Intake on Bone Metabolism of Mothers during Pregnancy and Lactation. *Tohoku J Exp Med*. 2002;196(1):33-42.
203. Warner CW, Sadler TW, Tulis SA, Smith MK. Zinc amelioration of cadmium-induced teratogenesis in vitro. *Teratology*. 1984;30(1):47-53.
204. Menai M, Heude B, Slama R, Forhan A, Sahuquillo J, Charles MA, et al. Association between maternal blood cadmium during pregnancy and birth weight and the risk of fetal growth restriction: The EDEN mother–child cohort study,. *Reprod Toxicol*. 1 déc 2012;34(4):622-627. Doi: 10.1016/j.reprotox.2012.09.002.
205. SPF. Le score Epices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes [Internet]. [cité 20 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/notices/le-score-epices-un-score-individuel-de-precarite.-construction-du-score-et-mesure-des-relations-avec-des-donnees-de-sante-dans-une-population-de>

206. Schulz KF, Altman DG, Moher D, the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Med.* 24 mars 2010;8(1):18.
207. Punshon T, Li Z, Jackson BP, Parks WT, Romano M, Conway D, et al. Placental metal concentrations in relation to placental growth, efficiency and birth weight. *Environ Int.* 1 mai 2019;126:533-42.
208. Hubermont G, Buchet JP, Roels H, Lauwerys R. Placental transfer of lead, mercury and cadmium in women living in a rural area. *Int Arch Occup Environ Health.* 1 juin 1978;41(2):117-24.
209. Lauwerys R, Buchet JP, Roels H, Hubermont G. Placental transfer of lead, mercury, cadmium, and carbon monoxide in women: I. Comparison of the frequency distributions of the biological indices in maternal and umbilical cord blood. *Environ Res.* 1 avr 1978;15(2):278-89.
210. Romano ME, Enquobahrie DA, Simpson C, Checkoway H, Williams MA. Maternal body burden of cadmium and offspring size at birth. *Environ Res.* 1 mai 2016;147:461-8.
211. Kippler Maria, Tofail Fahmida, Gardner Renee, Rahman Anisur, Hamadani Jena D., Bottai Matteo, et al. Maternal Cadmium Exposure during Pregnancy and Size at Birth: A Prospective Cohort Study. *Environ Health Perspect.* 1 févr 2012;120(2):284-9.
212. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017 - Tendances 123 - février 2018 - OFDT [Internet]. [cité 31 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>
213. Euro-peristat Project. European Perinatal Health Report - Core Indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. November 2018. Available www.europeristat.com, 177p.
214. Demiguel V, Blondel B, Bonnet C, Nguyen-Thanh V, Saurel-Cubizolles MJ, Regnault N. Trends in Tobacco Smoking in Pregnant Women: Data From French National Perinatal Surveys. *Int J Public Health.* 1 avr 2021;66:602873.
215. United States Public Health Service Office of the Surgeon General, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [Internet]. Washington (DC): US Department of Health and Human Services; 2020 [cité 20 juin 2022]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>
216. Office on Smoking and Health (US). Women and Smoking: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2001 [cité 19 avr 2022]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44303/>
217. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 oct 2015;193:10-8.

218. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley E, Sheehan SR, Turner MJ. The implications of high carbon monoxide levels in early pregnancy for neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 févr 2019;233:6-11.
219. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bücheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure: The effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1 sept 2009;146(1):37-40.
220. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 13 déc 2018;18(1):1372.
221. Voigt M, Briese V, Jorch G, Henrich W, Schneider KTM, Straube S. The influence of smoking during pregnancy on fetal growth. Considering daily cigarette consumption and the SGA rate according to length of gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol.* oct 2009;213(5):194-200.
222. Secker-Walker et al. Secker-Walker, RH., Vacek P.M., Flynn BS, Mead PB., Smoking in Pregnancy, Exhaled Carbon Monoxide, and Birth Weight, *Obstetrics & Gynecology*, Vol. 89, N°5, Part1, May 1997. *Obstet Gynecol.* mai 1997;89(5):648-53.
223. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med.* 1 janv 2005;40(1):10-15. doi: 10.1016/j.ypmed.2004.04.049.
224. Blatt K, Moore E, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* juin 2015;125(6):1452-1459. doi:10.1097/AOG.0000000000000679.
225. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* mars 2013;120(4):456-462. doi: 10.1111/1471-0528.12067.
226. Lu C, Zhang W, Zheng X, Sun J, Chen L, Deng Q. Combined effects of ambient air pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere.* 1 févr 2020;240:124836.
227. Norsa'adah B, Salinah O. The Effect of Second-Hand Smoke Exposure during Pregnancy on the Newborn Weight in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS.* mars 2014;21(2):44-53.
228. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand Smoke and Adverse Fetal Outcomes in Nonsmoking Pregnant Women: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 1 avr 2011;127(4):734-41.
229. Campbell E, Sanson-Fisher R, Walsh R. Smoking status in pregnant women assessment of self-report against carbon monoxide (CO). *Addict Behav.* 2001;26:1-9.
230. Bailey BA. Using expired air carbon monoxide to determine smoking status during pregnancy: Preliminary identification of an appropriately sensitive and specific cut-point. *Addict Behav.* 1 oct 2013;38(10):2547-2550 doi 10.1016/j.addbeh.2013.05.011.

231. Bell R, Glinianaia SV, Waal Z van der, Close A, Moloney E, Jones S, et al. Evaluation of a complex healthcare intervention to increase smoking cessation in pregnant women: interrupted time series analysis with economic evaluation. *Tob Control*. 1 janv 2018;27(1):90-8.
232. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley EG, Sheehan SR, Turner MJ. A prospective, observational study investigating the use of carbon monoxide screening to identify maternal smoking in a large university hospital in Ireland. *BMJ Open*. 23 juill 2018;8(7):e022089.
233. Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. *Obstet Gynecol*. 1 mai 1997;89(5, Part 1):648-653. doi: 10.1016/S0029-7844(97)00103-8.
234. Bailey BA. Using expired air carbon monoxide to determine smoking status during pregnancy: Preliminary identification of an appropriately sensitive and specific cut-point. *Addict Behav*. 1 oct 2013;38(10):2547-2550. doi:10.1016/j.addbeh.2013.05.011.
235. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley E, Sheehan SR, Turner MJ. The implications of high carbon monoxide levels in early pregnancy for neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 févr 2019;233:6-11. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.020.
236. Rapport Parcours des femmes enceintes vulnérables en maternité et Centre Périnataux de Proximité (CPP) en Auvergne-Rhône-Alpes, Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes, décembre 2021, 72p.
237. U.S. Department of Health and Human Services -The Health Consequences of Smoking - 50 years of Progress - A Report of the Surgeon General, 2014: 465-466.
238. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Zahlsen K. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Environ Health Perspect*. juin 2001;109(6):557-61.
239. Raja R., Massi M, Ahmad M et al. Parity, exposure to cigarette smoke and the present of bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* are related to preterm labor incidence *enferm clean* 2020; 524-7.
240. Lamm SH, Ferdosi H, Boroje IJ, Afari-Dwamena NA, Qian L, Dash ED, et al. Maternal tobacco use: A third-trimester risk factor for small-for-gestational-age pregnancy outcome. *Prev Med Rep*. 10 mars 2020;18:101080. doi: 10.1016/j.pmedr.2020.101080.
241. Wallace JL, Aland KL, Blatt K, Moore E, DeFranco EA. Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol*. mars 2017;216(3):310.e1-310.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1034.
242. Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2016;11(1):e0147848.
243. Qiu J, He X, Cui H, Zhang C, Zhang H, Dang Y, et al. Passive smoking and preterm birth in urban China. *Am J Epidemiol*. 1 juill 2014;180(1):94-102.

244. Hrubá D, Kachlík P. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health*. 1 nov 2000;8(4):249-52.
245. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. The effect of paternal smoking on the birthweight of newborns whose mothers did not smoke. Group Health Medical Associates. *Am J Public Health*. sept 1994;84(9):1489-91.
246. SASS (C.), SASS (C.), MOULIN (J.J.), GUEGUEN (R.), ABRIC (L.), DAUPHINOT (V.), et al. Le score Épices : un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Score Épic Un Score Individ Précarité Constr Score Mes Relat Avec Données Santé Dans Une Popul 197 389 Pers*. 2006;
247. Longo LD. Carbon monoxide in the pregnant mother and fetus and its exchange across the placenta. *Ann N Y Acad Sci*. 5 oct 1970;174(1):312-41.
248. Bauld L, Hackshaw L, Ferguson J, Coleman T, Taylor G, Salway R. Implementation of routine biochemical validation and an 'opt out' referral pathway for smoking cessation in pregnancy. *Addiction*. 2012;107(S2):53-60.
249. Hrubá D, Kachlík P. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in newborns. *Cent Eur J Public Health*. nov 2000;8(4):249-252. PMID: 11125982.
250. Rebagliato M, Florey C, Bolumar F. Exposure to environmental tobacco smoke in nonsmoking pregnant women in relation to birth weight. *Am J Epidemiol*. 1995; 142:531-7. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a117671>.
251. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. The effect of paternal smoking on the birthweight of newborns whose mothers did not smoke. Group Health Medical Associates. *Am J Public Health*, 1994;84:1489-91. doi:10.2105/ajph.84.9.1489.
252. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1998;179(4):1051-1055. doi: 10.1016/s0002-9378(98)70214-5.
253. Kabir Z, Clarke V, Conroy R, McNamee E, Daly S, Clancy L. Low birthweight and preterm birth rates 1 year before and after the Irish workplace smoking ban. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. déc 2009;116(13):1782-1787. doi: 10.1111/j.1471-0528.2009.02374.x.
254. Azria E. Prise en charge anténatale en cas de rupture prématurée des membranes avant la viabilité fœtale. *RPC Rupture prématurée des membranes avant terme CNGOF. Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 déc 2018;46(12):1076-1088. doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.023.
255. Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health*. févr 2001;91(2):304-7.

Fetal growth restriction, low birth weight, and preterm birth: Effects of active or passive smoking evaluated by maternal expired CO at delivery, impacts of cessation at different trimesters

Conchita Delcroix-Gomez¹, Michel-Henri Delcroix², Amal Jamee³, Tristan Gauthier⁴, Pierre Marquet⁵, Yves Aubard⁶

ABSTRACT

INTRODUCTION The objectives of this study were to evaluate the effect of cessation of active smoking during the 1st, 2nd, and 3rd trimesters of pregnancy on the risk of reduced birth weight and prematurity using an exhaled carbon monoxide biomarker with a cut-off value ≥ 3 ppm as well as the effects of passive smoking.

METHODS This was a multicenter prospective cohort study involving pregnant smokers and non-smokers. Pregnant smokers were identified at the first prenatal visit before 15 weeks of amenorrhea by the number of cigarettes smoked per day and by the carbon monoxide breath test. Women were classified into 6 groups: non-smokers, passive smokers, first trimester cessation, second trimester cessation, third trimester cessation, and smoking throughout pregnancy. Smoking cessation was defined if the pregnant woman reported quitting smoking and if she achieved an exhaled CO level of < 3 ppm. The association between smoking cessation and fetal growth restriction or prematurity was assessed by multivariate logistic regression. Passive smoking was defined for non-smoking women on declarative smoking status and exhaled CO ≥ 3 ppm. The association between passive smoking and fetal growth restriction or prematurity was assessed by multivariate logistic regression.

RESULTS The number of patients included was 5244. The incidence of fetal growth restriction below the 10th percentile was 10.6%, 12.1%, 8.5%, 9.1%, 21.1%, and 22.9%, respectively, for the non-smoking, passive smoking, first, second, third trimester cessation, and full-pregnancy smoking, groups. The risk of FGR compared to non-smokers was OR=2.3 (95% CI: 1.18–4.30, $p=0.014$) for patients who quit smoking in the third trimester, OR=2.5 (95% CI: 2.03–3.12, $p<0.001$) for women who smoked throughout pregnancy. After logistic regression, FGR (AOR=1.9; 95% CI: 0.96–3.82) for women who quit smoking in the 3rd trimester (AOR=1.8; 95% CI: 1.38–2.31, $p<0.001$). The risk of FGR < 5 th percentile was AOR=1.96 (95% CI: 1.36–2.48, $p<0.001$).

CONCLUSIONS Active or passive smoking during pregnancy is associated with an increased risk of intrauterine growth restriction and low birth weight. Cessation in the 1st and 2nd trimester reduces the risk of intrauterine growth restriction or low birth weight. Passive smoking has a deleterious impact on fetal development, intermediate to that of active smoking.

AFFILIATION

- 1 Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier d'Arras, Arras, France
- 2 Etablissement Public de Santé Mentale des Flandres, Maternité Sans Tabac, Association Périnatalité Recherche Information, Bailleul, France
- 3 University of Palestine, Gaza, Gaza Strip, Palestine
- 4 Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Hôpital de la Mère et de l'Enfant, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France
- 5 Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance, Centre Hospitalier Universitaire de Limoges, Limoges, France

CORRESPONDENCE TO

Conchita Delcroix-Gomez. Service d'Obstétrique et de Gynécologie, Pôle Femme et Enfant, Centre Hospitalier d'Arras, Boulevard Besnier, 62022 Arras, France. E-mail: conchita.gomez@orange.fr
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9267-0241>

KEYWORDS

smoking, pregnancy, expired carbon monoxide, fetal growth restriction, preterm birth

Received: 8 April 2022

Revised: 6 July 2022

Accepted: 14 July 2022

INTRODUCTION

In France, while cigarette consumption has decreased among men over the past 20 years, it has remained stable among young women. According to the ESCAPAD study (*Survey on Health and Consumption during the call to arms*), girls now smoke as much as boys¹. Perinatal surveys from 2010 to 2016 show that maternal smoking is a public health problem as 30.6% of women smoke before pregnancy and 17.1% of these smokers continue to smoke at least one cigarette per day in the third trimester of pregnancy². According to 2018 figures from Europeristat, France is the European country where women smoke the most before pregnancy, and ranks second for pregnant women who smoke in the third trimester of pregnancy³.

Pregnancy is the most favorable time to stop smoking, because of the expectation of the child and the organization of prenatal follow-up⁴. However, complete cessation may be difficult to achieve in women with a strong nicotine dependence. The last expert report of the CNGOF-SFT (*Collège National des Gynécologues ou Obstétriciens Français - Société Francophone de Tabacologie*) evaluated the association between active smoking and the occurrence of complications during pregnancy⁵.

Subsequent Surgeon General reports, US Department of Health and Human Services (USDHHS 2004, 2010, 2014, 2020)⁶ have identified causal links between active smoking and other adverse effects on women's reproductive health, including decreased female fertility, pregnancy complications such as: ectopic pregnancy, spontaneous abortion, placental abruption, placenta previa, premature rupture of membranes (PROM), preterm delivery, birth defects, low birth weight (LBW), and fetal growth restriction (FGR)⁷.

According to the CNGOF, small-for-gestational-age (SGA) is defined by a weight (estimated fetal weight *in utero* or birth weight) below the 10th percentile. Small for gestational age is said to be severe if it is below the 3rd percentile. Fetal growth restriction (FGR) or intrauterine growth retardation (IUGR) generally corresponds to SGA associated with signs of abnormal growth (with or without abnormal uterine and/or umbilical Doppler): growth arrest or growth rate lag measured longitudinally (at least two measurements 3 weeks apart)⁸. The simplest measure

to evaluate this is low birth weight in relation to gestational age; the threshold most often used is less than the 10th percentile of the AUDIPOG (*Association des Utilisateurs des Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie*) neonatal curve, adjusted on four maternal parameters (age, weight, height, parity) and three neonatal parameters (gestational age, sex, birth rank). According to the 2010 perinatal survey in France, the proportion of FGR was 8.9% of all live births and the proportion of children weighing <2500 g was 6.3%^{9,10}.

According to the latest report from the Surgeon General (US Department of Health and Human Services 2020)⁶, there is insufficient evidence to infer that the risk of low gestational age weight in women who quit smoking before or in early pregnancy does not differ from that of non-smokers.

Studies that have observed the impact of smoking during pregnancy and the influence of the date of cessation on the risk of FGR and low birth weight were not based on validation of cessation by a biomarker. Gaps in the literature concern how to assess smoking exposure, active or passive, and the impact of these on birth weight, with an easy-to-use biomarker such as exhaled carbon monoxide (CO) with mostly a validated cut-off value ≥ 3 ppm¹¹.

Most studies in fact, assessed only active smoking and only from the woman's self-report of her daily number of cigarettes smoked, most often categorized as either 1–10 cigs/day, ≥ 10 cigs/day, or 1–9 cigs/day, 10–19 cigs/day, and >20 cigs/day^{12–14}.

The study of Secker-Walker et al.¹⁵ had shown the effect of CO from tobacco smoke on the reduction of birth weight and not specifically on fetal growth restriction. In a previous study, we showed that birth weight was dose dependent and significantly decreased when maternal exhaled CO increased with a reduction in mean birth weight of 755 g when maternal exhaled CO was >20 ppm compared to maternal exhaled CO <6 ppm¹⁶. Two previous studies have assessed the association between smoking or cessation of smoking and risk of GRF without biomarker validation and without consideration of passive smoking^{17,18}.

The negative impact of passive smoking reported in several studies on low birth weight (<2500 g) has been mostly declarative without biomarker confirmation^{19–21}.

The relevance of the exhaled CO biomarker to

assess intrapartum smoking has been reported in the last two decades with cut-off values decreasing from 9 ppm²², to 5 ppm¹⁶, then 4 ppm^{23,24}, and finally to 3 ppm²⁵.

The objectives of this study were to evaluate the effect of cessation of active smoking during the 1st, 2nd, and 3rd trimesters of pregnancy on the risk of reduced birth weight and prematurity using an exhaled carbon monoxide biomarker with a cut-off value ≥ 3 ppm as well as the effects of passive smoking.

METHODS

This is a prospective, multicenter cohort study. Data were collected between November 2013 and January 2016 in four French maternity hospitals: Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges (type III), Centre Hospitalier d'Arras (type III), Centre Hospitalier de Châteaudun (type I), and Centre Hospitalier de Neufchâteau (type I). This study was classified as low-risk and was approved by the ethics committee of the CHU of Limoges in March 2013. A flow chart of participant selection is given in Figure 1.

The inclusion criteria were: pregnant women, smokers or not, aged >18 years, single pregnancy, French-speaking, consulting at the latest at 15 weeks of amenorrhea (WA) for prenatal follow-up and giving birth in one of the study maternity units, benefiting from medical and social coverage, and having signed the consent to participate in the study.

The criteria for non-inclusion were: pregnant women refusing to participate in the study, women aged <18 years, women under guardianship, curatorship, or under court order, women with alcohol or cannabis dependence, women with other drug dependence, non-monofetal pregnancies, fetal deaths *in utero*, patients who were not followed throughout their pregnancy in one of the study maternity units, and pregnant women declining to participate in the study.

Self-reported smoking status

Smoking exposure was assessed during the 7 mandatory prenatal visits. The self-reported smoking status of pregnant women was defined by the following questions: 'Do you smoke?', if yes: 'did you smoke before your pregnancy?' and 'how many cigarettes did you smoke per day?' If no, 'Are you a non-smoker or did you quit smoking during your

pregnancy?', if yes: 'at what point in your pregnancy did you quit smoking?'. Finally, for non-smokers, the question 'Are you exposed to secondhand smoke from your spouse or relatives?' was also filled in with the result of the exhaled CO measurement ≥ 3 ppm, which classified these women as passive smokers.

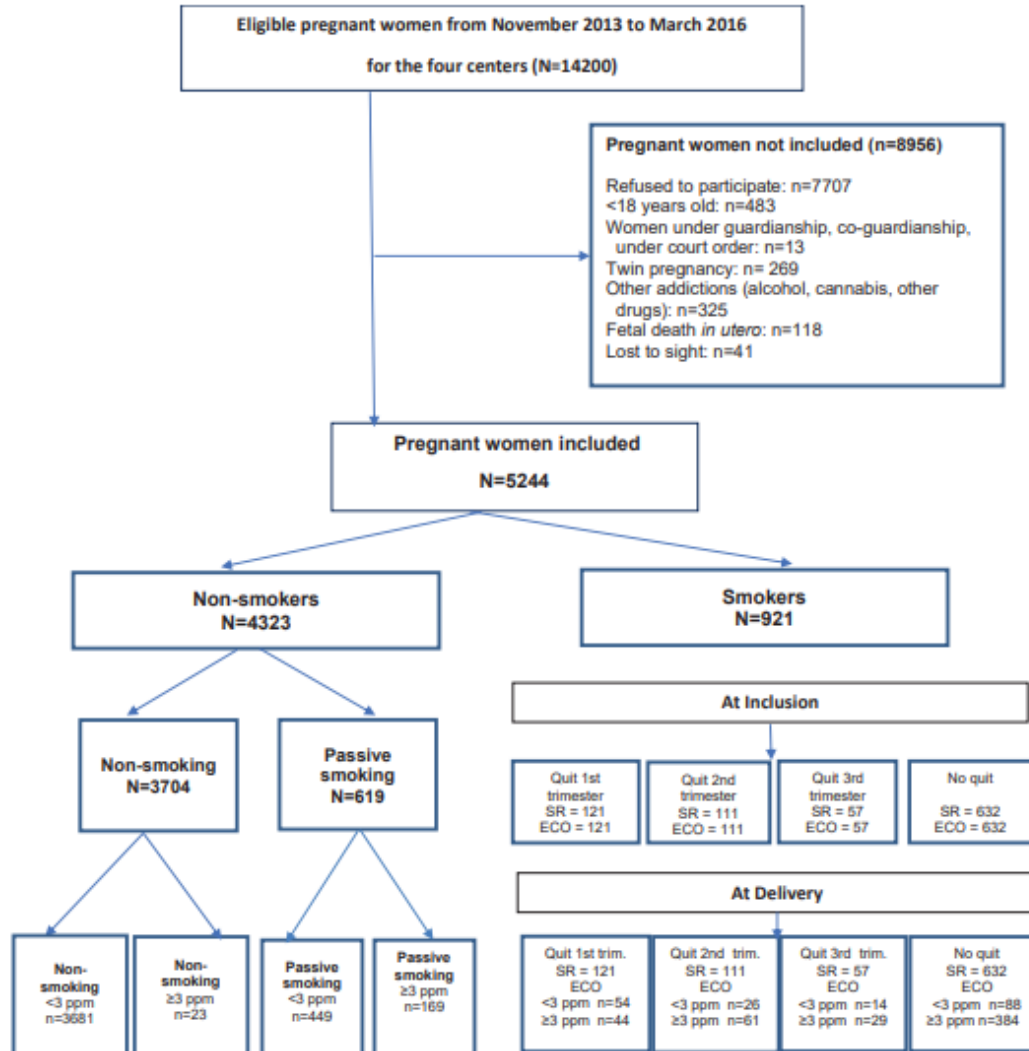
Smoking exposure was assessed at inclusion on the basis of self-reported number of cigarettes per day (1–10 cigs/day or >10 cigs/day) and exhaled CO biomarker, and then at each prenatal visit (2nd, 3rd, 4th, 5th, 6th, 7th, 8th, and 9th months of pregnancy) and at delivery. Information on self-reported smoking was collected at each prenatal visit.

Smoking cessation was confirmed when the woman attended one of these visits, declared that she had quit smoking, and presented an exhaled CO result <3 ppm: for women who responded that they had quit before 15 WA, cessation in the 1st trimester was validated; for women who responded that they had quit between 15 and 28 weeks of amenorrhea, cessation was validated in the 2nd trimester; for women who quit after 28 WA and before their delivery, cessation was validated in the 3rd trimester. Pregnant non-smoker status without exposure to passive smoking was validated if she reported at inclusion never having smoked and having an exhaled CO result <3 ppm. Pregnant non-smoker but exposed to passive smoking status was validated if she reported being exposed to her spouse's passive smoking and having an exhaled CO result ≥ 3 ppm²⁵. All information was recorded in the medical record at each prenatal visit.

Threshold value for expired CO

The literature is divergent on the threshold value of exhaled CO (ppm) to distinguish pregnant smokers from non-smokers. The study of Bailey et al.²³ had performed an ROC curve, showing the highest specificity and sensitivity for the cut-off point at >4 ppm²³. Reynolds et al.²⁵, after a sensitivity and specificity analysis, identified a cut-off value at 3 ppm to differentiate smokers from non-smokers, with a sensitivity 0.86. Based on the results of the latter study, we selected the threshold of ≥ 3 ppm to differentiate non-smoking pregnant women from smoking women or non-smokers exposed to passive smoking, and analyzed the association between active or passive smoking thus assessed and the risks of FGR, low birth weight, and prematurity.

Figure 1. Flowchart of study in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016



SR: self-report. ECO: exhaled carbon monoxide.

Exhaled CO measurement technique

The measurement of exhaled CO is a method for assessing the smoking status of pregnant women that has already been validated²⁵. The technique for measuring CO in exhaled air is simple and consists in asking the pregnant woman, after a deep inspiration and an apnea of 10 seconds (in order to obtain an

equilibrium between blood and alveolar CO levels), to exhale for as long as possible by clamping her lips on the mouthpiece of the CO analyzer. The chemical electrode in contact with the exhaled alveolar air measures CO. The CO analyzers used were of two brands: Eolys[®], (Micro Medical Ltd. Rochester, Kent, UK) or F.I.M. Medical. They were regularly checked

by the biomedical department of the hospitals. All health professionals in the prenatal sector were trained to measure exhaled CO in the context of prenatal care. This measurement was performed systematically for each patient participating in the study at inclusion for smokers and non-smokers, at each prenatal visit for smokers and in the delivery room for smokers and non-smokers. The result, immediate and expressed as the concentration of CO in exhaled alveolar air in parts per million (ppm), was recorded in the patient's computerized or paper chart. A result ≥ 3 ppm verified exposure, in the 4 hours preceding the measurement, to tobacco smoke, through active or passive smoking.

Identification of psychosocial vulnerabilities

Social and/or psychological vulnerabilities were identified during the early prenatal interview (EPP). This individual (and/or couple) interview is systematically proposed to each pregnant woman, during the 4th month of pregnancy, in order to prepare with her the best possible conditions for the birth of the child²⁶. This face-to-face interview lasted 45 minutes. The indicators of vulnerability, collected using an assessment questionnaire or the EPP interview guide, were as follows: a minor (aged <18 years), poorly monitored pregnancy, history of secret birth or psychiatric pathology, intellectual disability, placement with the Social Assistance for Children (SAC), complex medico-psychosocial situation, domestic violence, lack of family and social support, lack of income or irregular income, lack of medical coverage or health insurance, consumption of toxic products (tobacco, cannabis, alcohol), drug addiction of the spouse, obstetrical history (denial of pregnancy, late diagnosis of pregnancy, fetal death *in utero*, medical termination of pregnancy, close pregnancy <6 months, parity >5, pregnancy continued after request for voluntary termination of pregnancy, and history of sudden infant death syndrome). The indicators of vulnerability were scored by the midwife or obstetrician-gynecologist from 0 (no significant vulnerability identified) to 4 (vulnerability clearly identified)²⁶. The result was noted in each patient's computerized or paper chart. For our study, we simplified the result of the variable 'medico-psychosocial vulnerability', with 0 and 1=no, and 2, 3 and 4=yes.

The data collected

Data were collected by individual interview at the first

consultation and at each monthly prenatal consultation until delivery and from the computerized or paper medical record of each patient: sociodemographic characteristics (age, parity, body mass index, education level, professional activity), existence of social or psychological vulnerability, self-reported smoking status (non-smoker, smoker at the beginning of pregnancy), number of cigarettes smoked per day, smoking behavior (whether or not stopped smoking during the 1st, 2nd, or 3rd trimester, or continued throughout the pregnancy), and for non-smokers whether or not they are exposed to passive smoking by their spouse or relatives. For each woman, the declarative smoking status data were combined with the measurement of exhaled CO. Gestational age, in weeks of amenorrhea (WA), was calculated from the date of the last menstrual period and a dating ultrasound.

The data collected in the medical record were also the mode of delivery, the occurrence or not of pathologies such as prematurity, comorbidities (pre-eclampsia, gestational diabetes, anemia), characteristics of the newborn (gestational age, birth weight in percentile according to the AUDIPOG curve). The following information was collected: birth weight, low birth weight (<2500 g) and very low birth weight (<1500 g), fetal growth restriction (FGR) <10th percentile and <5th percentile, sex, APGAR score < or >7 at 1 minute, and choice of breastfeeding type.

Based on the results of Reynolds et al.²⁵, we chose exhaled CO ≥ 3 ppm as the cut-off value to differentiate exposure, from non-smoking. We classified our population of pregnant women, combining the exhaled CO biomarker result and self-reported status, into six groups: non-smokers (never smoked and <3ppm), non-smokers exposed to passive smoking (exposed to passive smoking and exhaled CO ≥ 3 ppm), 1st, 2nd, and 3rd trimester smoking cessation (smoking cessation associated with exhaled CO <3 ppm), and smokers throughout pregnancy (1–10 cigs/day or >10 cigs/day with exhaled CO ≥ 3 ppm).

Covariates measured

Age was divided into 18–25 years, 26–35 years, and ≥ 36 years; education level categorized into middle school or less, high school, university, and postgraduate; occupation: employed, unemployed;

smoking behavior into number of cigarettes per day: 1–10 and >10; exhaled CO <3 ppm and ≥3 ppm; parity in primiparous, second para, ≥ third para; body mass index (BMI, kg/m²) categorized as: underweight <18.5, normal 18.5–24.9, overweight 25–29.9, obese ≥30; for comorbidities: preeclampsia defined as hypertension after 20 WA (systolic blood pressure >140 mmHg and diastolic >90 mmHg), associated with proteinuria >0.3 g/24h; type 1 or type 2 or gestational diabetes (fasting blood glucose ≥0.92 g/L and/or after orally induced hyperglycemia: 75 g glucose, at 1 hour ≥1.80 g/L and/or at 2 hours ≥1.53 g/L); and anemia: hemoglobin <10.5 g/L. Prematurity was defined as delivery before 37 WA. Delivery modes were categorized into normal vaginal delivery, instrumental delivery (vacuum, forceps), and cesarean section. Mean birth weight was calculated in grams with standard deviation; low birth weight was categorized into low birth weight <2500 g and <1500 g. Regarding Apgar score at one minute of life: only scores <7 were counted. Regarding FGR: two categories were retained, FGR <10th percentile, and FGR <5th percentile. Breastfeeding modes were categorized as breastfeeding, artificial feeding, or mixed breastfeeding.

Calculation of the FGR

The calculation of the FGR was performed automatically by hospital software: this modeling was used in this study to calculate the individual 10th and 5th percentile weight limit, below which a newborn was considered to have an FGR <10th and <5th percentile¹⁰. This software used the AUDIPOG (Association des Utilisateurs des Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie) neonatal curve, adjusted for four maternal parameters (age, weight, height, parity) and three neonatal parameters (gestational age, sex, birth rank).

Statistical analysis

All data were analyzed with SPSS version 26.0 statistical software (Chicago, Illinois, USA). Descriptive statistics were used to assess study characteristics and proportions of delivery and pregnancy outcome data in the different smoking groups. Categorical variables were expressed as frequency distributions and cross-tabulations and were compared using the chi-squared test or Fisher's

exact test. Continuous data were expressed as mean and standard deviation and compared using ANOVA. Binary logistic regression was used to examine the association between fetal growth <10th percentile or <5th percentile and smoking status. Covariates with $p < 0.005$ were included in an adjusted regression model. The final model was obtained using a stepwise inverse procedure. Results are presented as rates with associated p values, or odds ratios with 95% confidence intervals. A significance level of $p < 0.05$ was considered. Birth weight took into account gestational age, sex, birth rank of the child, and maternal body mass index.

RESULTS

A total of 5244 pregnant women were included over the period from November 2013 to March 2016 at the four participating centers: Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Limoges (type III), Centre Hospitalier d'Arras (type III), Centre Hospitalier de Châteaudun (type I), and Centre Hospitalier de Neufchâteau (type I).

Table 1 shows that women who quit smoking in the 1st and 2nd trimesters were more likely to have a higher level of education, employment, and a slightly lower level of vulnerability than those who continued to smoke beyond the second trimester. Women who quit smoking in the third trimester or who smoked throughout their pregnancy had lower levels of education than non-smokers. They had higher psychosocial vulnerability than non-smokers. Pregnant women who had smoked throughout their pregnancy were more often heavier smokers (>10 cig/day) and more often had a lower body mass index (BMI) (<18.5 kg/m²) than non-smokers ($p = 0.003$). The mean maternal age of smokers was significantly lower than that of non-smokers: 29.7 ± 5.52 versus 30.2 ± 5.5 with $p = 0.005$.

Table 2 shows that the mean birth weight associated with smoking in each group was significantly lower than in the non-smoking group. Compared with non-smokers, women who quit smoking in the third trimester or who smoked throughout pregnancy had a higher incidence of low birth weight (<2500 g). Among women who quit smoking in the first and second trimesters, mean birth weight was significantly higher than among women who quit smoking in the third trimester or smoked throughout pregnancy, and

the risk of FGR was close to that of non-smokers. Conversely, women who quit smoking in the third trimester or smoked throughout pregnancy had a significantly higher risk of FGR <10th percentile or

<5th percentile, approximately twice that of non-smokers. Similarly, they had a rate of preterm delivery that was also twice as high as non-smokers. The mean birth weight of passive smokers was significantly lower

Table 1. Sociodemographic maternal characteristics in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

Characteristics	Non-smoking (n=3704; 70.6%) n (%)	Passive smoking (n=619; 11.8%) n (%)	Quit first trimester (n=121; 2.3%) n (%)	Quit second trimester (n=111; 2.1%) n (%)	Quit third trimester (n=57; 1.1%) n (%)	Smoking throughout pregnancy (n=632; 12.1) n (%)
Mean maternal age ^a , mean ± SD	30.2 ± 5.49	30.1 ± 5.73	30.8 ± 5.32	29.5 ± 4.44	27.9 ± 4.51	29.7 ± 5.52
Age (years)						
18–25	739 (20.2)	133 (21.5)	18 (14.9)	18 (16.2)	19 (33.3)	135 (21.4)
26–35	2342 (63.2)	382 (61.7)	80 (66.1)	85 (76.6)	36 (63.2)	399 (63.1)
≥36	623 (16.8)	104 (16.8)	23 (19.0)	8 (7.2)	2 (3.5)	98 (15.5)
Education level						
Middle school or less	647 (17.5)	163 (26.3)	11 (9.1)	3 (2.7)	23 (40.4)	231 (36.6)
High school	1541 (41.6)	139 (22.5)	43 (35.5)	82 (73.9)	25 (43.9)	335 (53.0)
University and postgraduate	1516 (40.9)	317 (51.2)	67 (55.4)	26 (23.4)	9 (15.8)	66 (10.4)
Occupation						
Employed	2684 (72.5)	385 (62.2)	115 (95.0)	107 (96.4)	10 (17.5)	450 (71.0)
Unemployed	1020 (27.5)	234 (37.8)	6 (5.0)	4 (3.6)	47 (82.5)	182 (28.8)
Vulnerability psychosocial						
Yes	1447 (39.1)	198 (32.0)	93 (76.9)	98 (88.3)	52 (91.2)	589 (93.2)
No	2257 (60.9)	421 (68.0)	28 (23.1)	13 (11.7)	5 (8.8)	43 (6.8)
Number of cigarettes/day						
1–10	-	-	116 (95.9)	106 (95.5)	36 (63.2)	465 (73.6)
>10	-	-	5 (4.1)	5 (4.5)	21 (36.8)	167 (26.4)
Parity						
1	1569 (42.9)	286 (46.2)	78 (64.5)	55 (49.5)	24 (42.1)	345 (54.6)
2	1330 (35.9)	192 (31.0)	39 (32.2)	29 (26.1)	11 (19.3)	128 (20.3)
≥3	805 (21.7)	142 (22.8)	4 (3.3)	27 (24.3)	22 (38.6)	159 (25.2)
Maternal comorbidity						
BMI ^b , mean ± SD ^a	24.40 ± 4.94	23.65 ± 4.82	23.88 ± 5.08	23.65 ± 5.40	24.26 ± 5.07	24.06 ± 5.06
Underweight	240 (6.5)	67 (10.8)	14 (11.6)	11 (9.9)	5 (8.8)	74 (11.7)
Normal	2083 (56.2)	358 (57.8)	71 (58.7)	57 (51.4)	29 (50.9)	337 (53.3)
Overweight	852 (23.0)	124 (20.0)	15 (12.4)	24.9 (21.6)	13 (22.8)	144 (22.8)
Obesity	529 (14.3)	70 (11.3)	21 (17.4)	19 (17.1)	10 (17.5)	77 (12.2)
Diabetes	425 (11.5)	49 (7.9)	12 (9.9)	10 (9.0)	4 (7.0)	40 (6.3)
Pre-eclampsia	82 (2.2)	70 (11.3)	6 (5.0)	5 (4.5)	0 (0.)	21 (3.3)
Anemia <10.5 g/dL	15 (0.40)	4 (0.6)	6 (5.0)	0 (0.0)	6 (10.5)	12 (1.9)
No disease	2462 (66.5)	225 (36.3)	53 (43.8)	61 (55.0)	16 (28.1)	245 (38.8)

^aBody mass index (BMI, kg/m²): underweight <18.5, normal 18.5–24.9, overweight 25.0–29.9, obese ≥30. Mean maternal age^a: difference between group was statistically significant p=0.005. Body mass index mean^b: difference between group was statistically significant p=0.003.

Tob. Induc. Dis. 2022;20(August):
<https://doi.org/10.18332/tid/>

(2849 ± 677 g) than that of non-smokers (3331 ± 418 g). The mean birth weight of passive smokers was slightly higher than that of women who quit in the third trimester or smoked throughout the pregnancy (2805 g or 2815 g, respectively). The passive smoker group had a proportion of 21.5% of newborns with a weight <2500 g, which was three times higher than that of non-smokers and slightly lower than that of women who had stopped smoking in the third trimester or who had smoked throughout the pregnancy (22.8%). The passive smoker group had 16.3% of preterm infants, twice the proportion of non-smokers and slightly lower than women who quit smoking in the third trimester or smoked throughout pregnancy (17.5% and 17.2%, respectively).

Our results also showed that the average length of pregnancy was impacted by smoking: women who were passive smokers had a shorter average length of pregnancy compared to non-smokers or compared to women who stopped smoking in the 1st and 2nd trimesters of pregnancy or compared to women who stopped smoking in the 3rd trimester or who continued to smoke throughout their pregnancy. The difference between groups was statistically significant $p < 0.001$.

Table 3 shows that apart from smoking, low education significantly increased the risk of having a child with FGR <10th percentile and <5th percentile. Lack of employment and psychosocial vulnerability also increased the risk of having a child with FGR

Table 2. Maternal and birth outcomes by smoking status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

	Non-smoking (n=3704; 70.6%)	Passive smoking (n=619; 11.8%)	Quit first trimester (n=121; 2.3%)	Quit second trimester (n=111; 2.1%)	Quit third trimester (n=57; 1.1%)	Smoking throughout pregnancy (n=632; 12.1)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Maternal						
Gestational age (WA), mean ± SD	39.7 ± 1.3	36.3 ± 4.3	38.3 ± 4.1	38.2 ± 2.5	37.8 ± 1.7	37.9 ± 4.3
Type of delivery						
Vaginal	2516 (67.9)	396 (64)	83 (68.6)	84 (75.7)	43 (75.4)	403 (63.8)
Instrumental	730 (19.7)	127 (20.5)	27 (22.3)	13 (11.7)	10 (17.5)	156 (24.7)
Cesarean	458 (12.4)	96 (15.5)	11 (9.1)	14 (12.6)	4 (7.0)	73 (11.6)
Newborn						
BW (g), mean ± SD*	3331 ± 418	2849 ± 677	3062 ± 735	2950 ± 513	2805 ± 429	2815 ± 735
LBW (<2500 g)	251 (6.8)	133 (21.5)	17 (14.0)	17 (12.6)	13 (22.8)	144 (22.8)
ELBW (<1500 g)	46 (1.2)	39 (6.3)	6 (5.0)	1 (0.9)	1 (1.8)	43 (6.8)
Apgar score <7 to 1 min	273 (7.4)	100 (16.2)	6 (5.0)	1 (0.9)	0 (0.0)	26 (4.1)
Preterm birth <37 WA	269 (7.3)	101 (16.3)	15 (12.7)	13 (11.8)	10 (17.5)	107 (17.2)
FGR* (<10th percentile)	392 (10.6)	75 (12.1)	10 (8.5)	10 (9.1)	12 (21.1)	141 (22.9)
FGR** (<5th percentile)	196 (5.3)	36 (5.8)	4 (3.4)	2 (1.8)	5 (8.8)	63 (10.2)
Gender						
Male	1933 (52.2)	320 (51.7)	65 (53.7)	52 (46.8)	30 (52.6)	317 (50.2)
Female	1771 (47.8)	299 (48.3)	56 (46.3)	59 (53.2)	27 (47.4)	315 (49.8)
Chosen feeding						
Breastfeeding	2165 (58.5)	344 (55.6)	32 (26.4)	33 (29.7)	19 (33.3)	213 (33.7)
Artificial feeding	1303 (35.2)	234 (37.8)	84 (69.4)	76 (68.5)	38 (66.7)	380 (60.1)
Mixed breastfeeding	236 (6.4)	40 (6.5)	2 (1.7)	1 (0.9)	0 (0.0)	22 (3.5)

WA: weeks of amenorrhea. *The average birth weight took into account gestational age, sex, birth rank of the child, and maternal body mass index. BW: birth weight; LBW: low birth weight; ELBW: extreme low birth weight. *FGR: fetal growth restriction <10 percentile; **FGR: fetal growth restriction <5 percentile. The difference between groups was statistically significant $p < 0.001$.

<10th percentile, but not at the 5th percentile.

Logistic regression was used to estimate the adjusted odds ratio of an FGR <10th and <5th percentile, associated with smoking cessation or smoking throughout pregnancy, adjusting for maternal age, parity, education level, occupational status at the start of pregnancy, and maternal comorbidities (underweight, overweight, obesity, diabetes, pre-eclampsia, anemia) (Table 4). The results in Table 4 show a significant increase in the risk of FGR <10th

percentile for women who quit smoking only in the third trimester or who smoked throughout pregnancy (OR=2.3; 95% CI: 1.18–4.30, $p<0.014$, and OR=2.5; 95% CI: 2.03–3.12, $p<0.001$, respectively). After adjustment for maternal characteristics, this risk was significant only for women who smoked throughout pregnancy (AOR=1.8; 95% CI: 1.38–2.31, $p<0.001$). The crude risk of having an FGR below the 5th percentile was significantly increased for women who smoked throughout pregnancy. After adjustment

Table 3. Maternal characteristics by fetal growth restriction status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufhâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

Characteristics	Fetal growth restriction < 10th percentile			Fetal growth restriction < 5th percentile		
	n (%)	OR (95% CI)	p	n (%)	OR (95% CI)	p
Age (years)						
18–25	135 (21.1)	1.1 (0.87–1.30)	0.567	61 (19.9)	0.90 (0.73–1.31)	0.891
26–35	405 (63.3)	1.1 (0.84–1.19)	0.962	201 (65.7)	1.1 (0.87–1.42)	0.385
≥36	100 (15.6)	0.9 (0.74–1.18)	0.576	44 (14.4)	0.85 (0.61–1.18)	0.327
Education level						
Middle school or less	285 (44.5)	3.8 (3.25–4.60)	<0.001	213 (69.6)	10.8 (8.37–13.9)	<0.001
High school	218 (34.1)	0.7 (0.59–0.84)	<0.001	72 (23.5)	0.4 (0.32–0.55)	<0.001
University and postgraduate	137 (21.4)	0.4 (0.32–0.48)	<0.001	21 (6.9)	0.1 (0.07–0.17)	<0.001
Occupation						
Unemployed	206 (32.2)	1.2 (1.02–1.46)	0.028	100 (32.7)	1.2 (0.96–1.56)	0.096
Employed	434 (67.8)	0.8 (0.69–0.98)		206 (67.3)	0.8 (0.63–1.04)	0.096
Psychosocial vulnerabilities						
Yes	330 (51.6)	1.2 (1.04–1.45)	0.014	152 (49.7)	1.1 (0.89–1.41)	0.340
No	310 (48.4)	0.8 (0.70–0.96)		154 (50.3)	0.9 (0.71–1.13)	0.340
Parity						
1 parity	298 (46.6)	1.1 (0.92–1.28)	0.362	137 (44.8)	1.0 (0.79–1.26)	0.967
2 parity	185 (28.9)	0.8 (0.68–1.00)	0.019	87 (28.4)	0.8 (0.62–1.03)	0.080
≥3 parity	157 (24.5)	1.2 (0.96–1.42)	0.116	82 (26.8)	1.3 (1.01–1.70)	0.042
Maternal BMI*						
Underweight	50 (7.8)	1.0 (0.73–1.36)	0.984	32 (10.5)	1.5 (0.96–2.06)	0.078
Normal	353 (55.2)	1.0 (0.81–1.14)	0.641	168 (54.9)	1.0 (0.76–1.20)	0.687
Overweight	145 (22.7)	1.0 (0.84–1.24)	0.841	66 (21.6)	1.0 (0.72–1.26)	0.736
Obesity	92 (14.4)	1.0 (0.83–1.34)	0.657	40 (13.1)	0.9 (0.66–1.32)	0.701
Maternal comorbidity						
No disease	321 (50.2)	0.7 (0.57–0.79)	<0.001	159 (52.0)	0.8 (0.61–0.95)	0.015
Diabetes	45 (7.0)	0.6 (0.46–0.86)	0.004	17 (5.6)	0.5 (0.30–0.81)	0.005
Pre-eclampsia	33 (5.2)	1.6 (1.08–2.35)	0.017	14 (4.6)	1.3 (0.77–2.34)	0.304
Anemia <10.5 g/dL	5 (0.8)	1.1 (0.42–2.70)	0.900	3 (1.0)	1.2 (0.37–3.92)	0.754

*Body mass index (BMI, kg/m²): underweight: <18.5, normal 18.5–24.9, overweight: 25.0–29.9, obese: ≥30.

Research Paper

for maternal comorbidities, this risk was significant (AOR=1.96; 95% CI: 1.36–2.48, $p<0.001$).

In contrast, the results confirmed that smoking cessation before the beginning of the third trimester eliminated the excess risk of FGR. Table 5 shows the relationship between maternal exhaled CO levels (<3 ppm or ≥ 3 ppm) and smoking status, Apgar score <7 at 1 minute, prematurity, and FGR <10th and <5th percentiles. Women who smoked were more likely

to have an exhaled CO level ≥ 3 ppm (OR=52.2; 95% CI: 41.35–65.99, $p<0.001$ for <10 cigs/day) and the risk doubled if the woman smoked ≥ 10 cigs/day (OR=130.0; 95% CI: 80.19–211.04, $p<0.001$).

The incidence of LBW <10th percentile was greater in women with exhaled CO ≥ 3 ppm, (OR=2.6; 95% CI: 2.15–3.22, $p<0.001$). The incidence of preterm births was also higher in women with exhaled CO ≥ 3 ppm (OR=8.7; 95% CI: 7.14–10.67, $p<0.001$). In

Table 4. Logistic regression for fetal growth restriction by smoking status in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016 (N=5244)

	Fetal growth restriction < 10th percentile				Fetal growth restriction < 5th percentile			
	OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p	AOR (95% CI)	p
Smoking status								
Non-smoking (Ref.)	1	-	1	-	1	-	1	-
Passive smoking	1.2 (0.90–1.52)	0.250	1.0 (0.72–1.28)	0.774	1.1 (0.77–1.60)	0.586	0.8 (0.54–1.24)	0.336
Quit, 1st trimester	0.8 (0.41–1.51)	0.463	0.9 (0.45–1.77)	0.751	0.6 (0.23–1.72)	0.365	0.9 (0.31–2.60)	0.849
Quit, 2nd trimester	0.8 (0.44–1.63)	0.616	1.0 (0.51–1.99)	0.975	0.3 (0.08–1.35)	0.124	0.5 (0.12–2.16)	0.367
Quit, 3rd trimester	2.3 (1.18–4.30)	0.014	1.9 (0.96–3.82)	0.064	1.7 (0.68–4.36)	0.250	0.9 (0.32–2.27)	0.751
Smoked through pregnancy	2.5 (2.03–3.12)	<0.001	1.8 (1.38–2.31)	<0.001	2.0 (1.52–2.75)	<0.001	1.96 (1.36–2.48)	<0.001

Smoking status in category of fetal growth restriction <10th percentile was adjusted for education level, occupation, vulnerability psychosocial and maternal comorbidities. Smoking status in category of fetal growth restriction <5th percentile was adjusted for maternal comorbidities.

Table 5. Smoking status and neonatal outcomes analyzed by maternal expired CO levels <3 ppm and ≥ 3 ppm at delivery in Limoges, Arras, Châteaudun, Neufchâteau, France, November 2013 to March 2016

	<3 ppm n (%)	≥ 3 ppm n (%)	OR (95% CI)	p
Smoking status				
Non-smoking	3681 (85.4)	23 (3.2)	0.006 (0.004–0.009)	<0.001
Passive smoking	449 (10.4)	169 (23.8)	2.7 (2.2–3.28)	<0.001
Quit, 1st trimester	54 (1.3)	44 (6.2)	5.2 (3.47–7.82)	<0.001
Quit, 2nd trimester	26 (0.6)	61 (8.6)	15.5 (9.72–24.70)	<0.001
Quit, 3rd trimester	14 (0.3)	29 (4.1)	13.1 (6.87–24.87)	<0.001
Smoking through pregnancy	88 (2.0)	384 (54.1)	56.5 (43.70–73.15)	<0.001
Number of cigarettes/day				
1–10 cigarettes/day	161 (3.7)	391 (55.1)	52.2 (41.35–65.99)	<0.001
>10 cigarettes/day	21 (0.5)	127 (17.9)	130.0 (80.19–211.04)	<0.001
Apgar score				
<7 to 1 min	330 (7.7)	76 (10.7)	1.4 (1.11–1.88)	0.006
Prematurity				
Preterm birth <37 WA	254 (5.9)	246 (35.3)	8.7 (7.14–10.67)	<0.001
Fetal growth restriction				
FGR (<10th percentile)	448 (10.4)	162 (23.4)	2.6 (2.15–3.22)	<0.001
FGR (<5th percentile)	223 (5.2)	67 (9.6)	2.0 (1.48–2.62)	<0.001

WA: weeks of amenorrhea. ECO: exhaled carbon monoxide. The p-value compares women with ECO levels <3ppm to women with ECO levels ≥ 3 ppm.

Tob. Induc. Dis. 2022;20(August):
<https://doi.org/10.18332/tid/>

our study, 23.8% of women who reported being non-smokers were exposed to passive smoking, had an exposure measurement ≥ 3 ppm.

In addition, our results also show that pregnant smokers who quit smoking in the 1st, 2nd, or 3rd trimester could also be exposed to passive smoking:

1. Smoking cessation 1st trimester: n=44 (6.2%) had exhaled CO ≥ 3 ppm at delivery despite cessation;
2. Smoking cessation 2nd trimester: n= 61 (8.6%) had exhaled CO ≥ 3 ppm at delivery despite cessation; and
3. Smoking cessation 3rd trimester: n= 29 (4.1%) had exhaled CO ≥ 3 ppm at delivery despite cessation.

Our results show high ORs for prematurity, FGR <10th percentile or <5th percentile, when maternal CO exhaled at delivery was ≥ 3 ppm. Finally, the incidence of an APGAR score <7 at 1 minute was moderately but significantly increased in neonates of mothers with expired CO ≥ 3 ppm.

DISCUSSION

Effects of smoking cessation

Our results show the beneficial impact of stopping active smoking in the first and second trimester on mean weight and FGR risk compared with women who smoked throughout the pregnancy. Indeed, the incidence of FGR <10th percentile was 8.5% for women who smoked and stopped in the first trimester and 9.1% for women who stopped in the second trimester, whereas it was 22.9 % for women who smoked throughout their pregnancy. We also showed that compared to non-smoking pregnant women, women who quit smoking before 3rd trimester did not significantly increase their risk of FGR <10th percentile or <5th percentile. In our study, we found that infants of mothers who quit smoking in the 1st and 2nd trimesters were less likely to have LBW <2500 g, extreme LBW <1500 g, preterm birth, FGR <10th or <5th percentile, than infants of mothers who quit smoking in the 3rd trimester or who continued to smoke throughout pregnancy. These results are comparable to those of other studies.

In women who quit smoking in the 1st and 2nd trimesters, the proportions of low birth weight <2500 g were significantly lower than in women who had quit in the 3rd trimester or smoked throughout the pregnancy. Similarly, quitting in the 1st and 2nd trimester of pregnancy decreased the risk of preterm

delivery compared to those who quit in the 3rd trimester or smoked throughout the pregnancy.

Our study differs from other studies in the assessment of smoking exposure, active or passive, by using a biomarker, exhaled CO, based on a threshold value of smoking exposure ≥ 3 ppm (sensitivity of 0.89)²⁵ associated with the reported number of cigarettes smoked per day. It is from this improved assessment of smoking exposure, active or passive, that the association between it and the occurrence of FGR, low birth weight, and prematurity was measured. Our results clearly show that self-reported smoking status during pregnancy alone was not sufficient to define the risk of exposure to active or passive smoking: the measurement of exhaled CO allowed better detection and verification of passive smoking in non-smokers or in women who reported to have stopped smoking in the 1st, 2nd, and 3rd trimester of pregnancy.

Our results are consistent with those of previous studies that have examined the risk of low birth weight and preterm delivery according to the trimester of cessation^{11,17,27}. The study by Baba et al.¹⁸ showed that active maternal smoking increased the risk of low birth weight <2500 g by 26% if women smoked at the beginning of pregnancy (AOR=1.26; 95% CI: 1.09–1.46) and by a factor of 2.5 if they smoked throughout pregnancy (AOR=2.55; 95% CI: 2.43–2.67). According to the meta-analysis by Quelhas et al.¹³, active maternal smoking increased the risk of low birth weight by 69% (AOR=1.69; 95% CI: 1.59–1.79) for 1 to 10 cigarettes per day and increased this risk by 2.5-fold for more than 10 cigarettes per day (AOR=2.53; 95% CI: 2.31–2.78).

Effects of passive smoking

Our study shows a very interesting result concerning passive smoking. A large proportion of non-smoking pregnant women were exposed to passive smoking (exhaled CO ≥ 3 ppm). Among their newborns, 21.5% had LBW, 6.3% extreme LBW, 16.3% of prematurity and 12.1% FGR.

The contribution of the present study was to systematically search, with the measurement of exhaled CO (≥ 3 ppm) for passive smoking, which is usually not searched for or poorly evaluated. Our study provides new information showing the adverse effects of passive smoking on preterm birth, LBW <2500 g, extreme LBW <1500 g or FGR, and the

usefulness of systematic screening during pregnancy with exhaled CO (≥ 3 ppm).

Our results also show the impact of active and passive smoking on preterm birth. Indeed, we found increasing proportions of preterm births from the passive smoking group to the active smoking group throughout the pregnancy had an eightfold higher incidence of preterm birth than non-smoking women. Our results evaluating the impact of passive smoking verified with an ECO ≥ 3 ppm are similar to those of Jaakkola et al.²⁸, who found a 6-fold increase in risk (AOR=6.12; 95% CI: 1.31–28.70), by verifying the level of smoking with nicotine concentration in the hair (≥ 4 $\mu\text{g/g}$) as biomarker. They are also close to those of Raja et al.²⁹, who showed a 4-fold increase in risk in case of heavy passive smoking (spouse smoked >20 cigs/day).

Studies evaluating tobacco exposure based on the reported number of cigarettes smoked per day had shown an association between the time of smoking cessation during pregnancy and the risk of low birth weight or preterm delivery^{30–33}. Compared to these publications, the contribution of our study is to have evaluated the exposure to smoking, active or passive, by the use of a biomarker the exhaled CO with a threshold value of exposure >3 ppm (sensitivity of 0.89)²⁵ associated with the declared number of cigarettes smoked per day. It is thus from this objective evaluation of the exposure to smoking, active or passive, that the link between it and the occurrence of FGR, low birth weight and prematurity was measured.

Indeed, an innovative aspect of our study is the use of the exhaled CO biomarker to assess the association between active maternal smoking, its cessation time in the 1st, 2nd and 3rd trimester of pregnancy and the risk of FGR, low birth weight, and prematurity. This biomarker is certainly used at the time of delivery but not only, since it was used at the time of inclusion in our prospective study. Of course, exhaled CO has limitations that are reduced if its measurement is repeated during pregnancy follow-up and combined with the declarative smoking status which is an indication of smoking exposure (amount, frequency, duration, time of pregnancy).

The validity of the measurement at the time of delivery is linked to the respect of good practices concerning exhaled CO which must be measured

immediately upon admission on the day of delivery. More broadly, the diagnosis of exposure to active or passive smoking at the end of pregnancy with the measurement of exhaled CO (threshold value ≥ 3 ppm) makes it possible to propose an assessment, a management more adapted to the situation of each pregnant woman.

Our results thus clearly show that self-reported smoking status during pregnancy was not sufficient on its own to define the risk of exposure to active or passive smoking: the measurement of exhaled CO made it possible, in particular, to better detect and verify passive smoking in non-smokers or in women who had declared that they had stopped smoking during the 1st, 2nd and 3rd trimesters of pregnancy.

When the measurement of exhaled CO was systematically used, it made it possible to identify, within the limit of its half-life of 4 hours, the number of women really exposed to passive smoking (rate ≥ 3 ppm at delivery) in each of the analyzed groups. More than half of the pregnant women tested and smokers throughout their pregnancy had a level ≥ 3 ppm. A small number of pregnant women classified as non-smokers and not having declared passive smoking, had a level ≥ 3 ppm and were therefore subject to passive smoking not recorded by their declarative smoking status alone.

Thus, the measurement of exhaled CO allowed the detection of either passive smoking or continued active smoking in the 1st, 2nd, and 3rd trimester cessation groups for 134 women at delivery. This additional medical data may explain the significantly higher results of low birth weight observed in the '1st and 2nd trimester cessation groups' compared to non-smokers.

Other studies on passive smoking, including a meta-analysis, have shown that there is a link between exposure to passive smoking, low birth weight, and FGR^{34–36}.

Strengths and limitations

Our study has several strengths, including a high number and percentage of pregnant smokers assessed with the exhaled CO biomarker ≥ 3 ppm. This is a prospective, multicenter, study on 4 sites of 5244 pregnant non-smokers and smokers that evaluated the effect of smoking cessation by trimester on the incidence of FGR and birth weight.

The contribution of the present study was to systematically search with exhaled CO measurement for passive smoking, which is usually not searched for or poorly assessed. Our study provides new information showing the adverse effects of passive smoking on the risk of low birth weight <2500 g, extreme LBW <1500 g, FGR, and the usefulness of systematically screening for the level of smoking exposure by measuring exhaled CO with a cut-off value ≥ 3 ppm. This study provides more comprehensive data, on the effect of the date of cessation (1st, 2nd, 3rd trimester of pregnancy) of active smoking, passive smoking, on the risks of FGR, low birth weight, and prematurity, assessed by the biomarker exhaled CO with a cut-off value ≥ 3 ppm.

Limitations of the study are the lack of information regarding history of FGR or prematurity and the lack of completeness of maternal exhaled CO measurement or the lack of paternal exhaled CO measurement. Finally, the relatively short half-life (4 hours) of the exhaled CO biomarker and the lack of use of another biomarker such as urinary cotinine to consolidate the patients smoking status or the use of anabasin in case of smoking resumption.

CONCLUSIONS

Smoking cessation should occur as early as possible, ideally before 15 weeks of gestation, to bring the risk of FGR closer to that observed in non-smokers.

Our study shows the interest of measuring exhaled CO to detect and quantify the exposure of the fetus to active or passive smoking and to objectively evaluate the increased risk of FGR, low birth weight and prematurity according to this exposure. Our results confirm the interest of managing and evaluating smoking cessation throughout pregnancy so that each pregnant woman concerned has time to introduce a change in behavior beneficial to herself and her unborn child.

REFERENCES

1. L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2017. L'Observatoire Français des Drogues et des Tendances Addictives; 2018. Tendances n° 123. Accessed December 31, 2021. <https://www.ofdt.fr/publications/collections/periodiques/lettre-tendances/les-drogues-17-ans-analyse-de-lenquete-escapad-2017-tendances-123-fevrier-2018/>
2. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017;46(10):701-713. doi:10.1016/j.jogoh.2017.09.002
3. The Health Program of the European Union, Euro-Peristat, Joint Action on Health Information. European Perinatal Health Report - Core Indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015. Accessed July 6, 2022. https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_web_hyperlinked_Euro-Peristat.pdf
4. Delcroix MH. *La grossesse et le tabac.* 2nd ed. Presses Universitaires de France; 2017.
5. Diguisto C, Dochez V. Consequences of Active Cigarette Smoking in Pregnancy — CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines on the management of smoking during pregnancy. *Conséquences du tabagisme actif chez la femme enceinte — Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse.* *Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2020;48(7-8):559-566. doi:10.1016/j.gofs.2020.03.025
6. United States Public Health Service Office of the Surgeon General; National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion U.S. Office on Smoking and Health. *Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General.* U.S. Department of Health and Human Services; 2020. Accessed July 6, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>
7. US Office on Smoking and Health. *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General.* U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2001. Accessed April 19, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44303/>
8. Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, et al. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;193:10-18. doi:10.1016/j.ejogrb.2015.06.021
9. Gaudineau A. Prevalence, risk factors, maternal and fetal morbidity and mortality of intrauterine growth restriction and small-for-gestational age. *Prévalence, facteurs de risque et morbi-mortalité materno-fœtale des troubles de la croissance fœtale.* *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):895-910. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.013
10. Ego A. Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation. *Définitions: petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin.* *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(8):872-894. doi:10.1016/j.jgyn.2013.09.012
11. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley E, Sheehan SR, Turner MJ. The implications of high carbon monoxide levels in early pregnancy for neonatal outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;233:6-11. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.020

12. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bücheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure: the effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal State of Saarland, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):37-40. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.031
13. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1372. doi:10.1186/s12889-018-6137-7
14. Voigt M, Briese V, Jorch G, Henrich W, Schneider KT, Straube S. The influence of smoking during pregnancy on fetal growth. Considering daily cigarette consumption and the SGA rate according to length of gestation. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2009;213(5):194-200. doi:10.1055/s-0029-1214405
15. Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. *Obstet Gynecol.* 1997;89(5 Pt 1):648-653. doi:10.1016/s0029-7844(97)00103-8
16. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med.* 2005;40(1):10-15. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.049
17. Blatt K, Moore E, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Association of reported trimester-specific smoking cessation with fetal growth restriction. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1452-1459. doi:10.1097/AOG.0000000000000679
18. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG.* 2013;120(4):456-462. doi:10.1111/1471-0528.12067
19. Lu C, Zhang W, Zheng X, Sun J, Chen L, Deng Q. Combined effects of ambient air pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere.* 2020;240:124836. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.124836
20. Norsadadah B, Salinah O. The Effect of Second-Hand Smoke Exposure during Pregnancy on the Newborn Weight in Malaysia. *Malays J Med Sci.* 2014;21(2):44-53. Accessed July 6, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4028571/pdf/mjms-21-2-044.pdf>
21. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand Smoke and Adverse Fetal Outcomes in Nonsmoking Pregnant Women: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2011;127(4):734-741. doi:10.1542/peds.2010-3041
22. Campbell E, Sanson-Fisher R, Walsh R. Smoking status in pregnant women assessment of self-report against carbon monoxide (CO). *Addict Behav.* 2001;26(1):1-9. doi:10.1016/s0306-4603(00)00070-8
23. Bailey BA. Using expired air carbon monoxide to determine smoking status during pregnancy: preliminary identification of an appropriately sensitive and specific cut-point. *Addict Behav.* 2013;38(10):2547-2550. doi:10.1016/j.addbeh.2013.05.011
24. Bell R, Glinianaia SV, Waal ZVD, et al. Evaluation of a complex healthcare intervention to increase smoking cessation in pregnant women: interrupted time series analysis with economic evaluation. *Tob Control.* 2018;27(1):90-98. doi:10.1136/tobaccocontrol-2016-053476
25. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley EG, Sheehan SR, Turner MJ. A prospective, observational study investigating the use of carbon monoxide screening to identify maternal smoking in a large university hospital in Ireland. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022089. doi:10.1136/bmjopen-2018-022089
26. Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes. Évaluation du parcours des femmes enceintes vulnérables en maternité et Centre Périnataux de Proximité (CPP) en Auvergne-Rhône-Alpes. Agence Régionale de Santé Auvergne-Rhône-Alpes; 2021. Accessed July 6, 2022. <https://www.auvergne-rhone-alpes.ars.sante.fr/media/89305/download?inline>
27. U.S. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion - Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. U.S. Centers for Disease Control and Prevention; 2014; 465-466. Accessed July 6, 2022. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
28. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Zahlsen K. Fetal growth and length of gestation in relation to prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration. *Environ Health Perspect.* 2001;109(6):557-561. doi:10.1289/ehp.01109557
29. Rajia R, Massi MN, Ahmad M, Arifuddin S, Miskad UA. Parity, exposure to cigarette smoke and the presence of bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* are related to preterm labor incidence. *Enferm Clin.* 2020;30(S2):524-527. doi:10.1016/j.enfcli.2019.07.152
30. Lamm SH, Ferdosi H, Boroje IJ, et al. Maternal tobacco use: A third-trimester risk factor for small-for-gestational-age pregnancy outcome. *Prev Med Rep.* 2020;18:101080. doi:10.1016/j.pmedr.2020.101080
31. Wallace JL, Aland KL, Blatt K, Moore E, DeFranco EA. Modifying the risk of recurrent preterm birth: influence of trimester-specific changes in smoking behaviors. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2017;216(3):310.e1-310.e8. doi:10.1016/j.ajog.2016.11.1034
32. Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ. Associations between Passive Maternal Smoking during Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One.* 2016;11(1):e0147848. doi:10.1371/journal.pone.0147848
33. Qiu J, He X, Cui H, et al. Passive smoking and preterm birth in urban China. *Am J Epidemiol.* 2014;180(1):94-102. doi:10.1093/aje/kwu092
34. Hrubá D, Kachlík P. Influence of maternal active and passive smoking during pregnancy on birthweight in

- newborns. *Cent Eur J Public Health*. 2000;8(4):249-252.
35. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM. The effect of paternal smoking on the birthweight of newborns whose mothers did not smoke. *Group Health Medical Associates. Am J Public Health*. 1994;84(9):1489-1491. doi:10.2105/ajph.84.9.1489
36. Rodgman A, Perfetti TA. *The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke*. 2nd ed. CRC Press; 2013. doi:10.1201/b13973

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all the obstetrical teams of the four maternity hospitals: Limoges (type 3), Châteaudun (type 1), Arras (type 3), and Neufchâteau (type 1). Special thanks to Dung Nguyen, Pierre Marquis, Alain Henry, Christine Leroy, Claire Travers, Noémie Godon, Emilie Leroux, Jonathan Piron, and all the midwives.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors have completed and submitted the ICMJE Form for Disclosure of Potential Conflicts of Interest and none was reported.

FUNDING

The realization of this study benefited from the financial support of the following institutions: Direction Générale de la Santé au Ministère de la Santé, Santé Publique France, Ligue National Contre le Cancer. This support was limited to funding.

ETHICAL APPROVAL AND INFORMED CONSENT

This study received ethical approval from the ethics committee of the Centre Hospitalier Universitaire of Limoges (Approval number: EC-12032013; Date 12 March 2013). All the participants provided informed consent.

DATA AVAILABILITY

The data supporting this research cannot be made available for privacy or other reasons. Each hospital remains the sole owner of its data.

PROVENANCE AND PEER REVIEW

Not commissioned; externally peer reviewed.

Tob. Induc. Dis. 2022;20(August):70
<https://doi.org/10.18332/tid/152111>

Fumées de tabac et impacts du Cadmium et du monoxyde de carbone sur le développement foeto-placentaire

Nous avons réalisé deux études sur l'évaluation de l'exposition à deux composés de la fumée de tabac : le monoxyde de carbone et le Cadmium

Première étude : nous avons montré à partir de dosages du cadmium dans le placenta : qu'il y avait une différence des concentrations placentaires de Cd entre les FEF contrôle (+) versus FEF-CO no quit ($p < 0,0004$) et une différence significative FEF contrôle (+) versus FEF-CO quit $p < 0,0150$. Nous avons également montré qu'il y a une différence significative des poids de naissance entre les groupes femmes enceintes fumeuses et non fumeuses ($p < 0,0077$). Nous avons montré qu'il y a une corrélation entre le taux de CO expiré et le nombre de cigarette à l'inclusion ($p < 0,0174$; $p < 0,0044$ respectivement).

Deuxième étude : Le risque de RCIU par rapport aux non-fumeuses était de OR :2,3 (1,18 - 4,30) $p = 0,014$ pour les patientes ayant arrêté de fumer au 3e trimestre, de OR :2,5 (2,03-3,12) $p < 0,001$ pour les femmes ayant fumé pendant toute la grossesse.

Le tabagisme actif ou passif pendant la grossesse est associé à un risque accru de retard de croissance intra-utérin et de faible poids de naissance pendant la grossesse. Un arrêt précoce réduit le risque de retard de croissance intra-utérin ou de petit poids de naissance. Le tabagisme passif a un impact délétère sur le développement fœtal, intermédiaire à celui du tabagisme actif.

Mots-clés : Tabagisme, grossesse, Cadmium, monoxyde de carbone, retard de croissance intra utérin, petit poids de naissance, allaitement

Tobacco smoke and the impacts of cadmium and carbon monoxide on fetal-placental development

We have conducted two studies on the assessment of exposure to two compounds in tobacco smoke: carbon monoxide and cadmium

In the first study, we have shown that there was a difference in placental Cd concentration between control FEF (+) versus FEF-CO no quit ($p < 0.0004$) and a significant difference between control FEF (+) versus FEF-CO quit $p < 0.0150$.

We also showed that there was a significant difference in birth weights between the pregnant smokers and non-smokers groups ($p < 0.0077$). We showed that there was a correlation between the level of exhaled CO and the number of cigarettes at inclusion ($p < 0.0174$; $p < 0.0044$ respectively).

The second study: The risk of IUGR compared to non-smokers was OR: 2.3 (1.18 - 4.30) $p = 0.014$ for patients who quit smoking in the 3rd trimester, OR : 2.5 (2.03-3.12) $p < 0.001$ for women who smoked throughout pregnancy.

Active or passive smoking during pregnancy is associated with an increased risk of intrauterine growth retardation and low birth weight during pregnancy. Early cessation reduces the risk of intrauterine growth restriction or low birth weight. Passive smoking has a deleterious impact on fetal development intermediate to that of active smoking.

Keywords : Smoking, Pregnancy, Cadmium, Carbon monoxide, fetal growth restriction, Low birth weight, Small for gestational age, breastfeeding