



HAL
open science

Impact de la mesure du monoxyde de carbone (CO) sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte : étude T-CAFE ; Impact du CO expiré sur les foetus en salle de naissance ; Grossesse extra-utérine (GEU) et tabac : lien causal, levier pour la prévention

Michel-Henri Delcroix

► **To cite this version:**

Michel-Henri Delcroix. Impact de la mesure du monoxyde de carbone (CO) sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte : étude T-CAFE ; Impact du CO expiré sur les foetus en salle de naissance ; Grossesse extra-utérine (GEU) et tabac : lien causal, levier pour la prévention. Médecine humaine et pathologie. Université de Limoges, 2022. Français. NNT : 2022LIMO0068 . tel-03934422

HAL Id: tel-03934422

<https://theses.hal.science/tel-03934422>

Submitted on 11 Jan 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université 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

Michel-Henri Delcroix

Le 22 septembre 2022

**Impact de la mesure du monoxyde de carbone (CO)
sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte : étude T-CAFE
Impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance ;
Grossesse extra-utérine (GEU) et tabac : lien causal, levier pour la prévention**

Thèse dirigée par Pr Yves AUBARD, Pr Tristan GAUTHIER et Pr Pierre MARQUET

JURY :

Président du jury

Mr Damien SUBTIL, Professeur des Universités, Université de Lille II

Rapporteurs

Mr Damien SUBTIL, Professeur des Universités, Université de Lille II

Mr Philippe DERUELLE, Professeur des Universités, Université de Strasbourg

Examineurs

Mr Dominique DALLAY, Professeur émérite des Universités, Université de Bordeaux

Mr Tristan GAUTHIER, Professeur des Universités, Université de Limoges

Mr Pierre MARQUET, Professeur des Universités, Université de Limoges

Mr Yves AUBARD, Professeur des Universités, Université de Limoges

A Conchita, mon épouse pour qui cette thèse c'est l'aimer,
A mon papa, qui m'a appris, avec le travail bien fait, le pardon et le merci,
A ma maman, qui, après m'avoir mis au monde, à la maison des aïeux, dans la douleur du forceps, m'a donné la confiance en moi et la sérénité,
A Maurice, Félix et Eliane, mes amis, trop tôt disparus, et avec qui j'ai tant appris ou écrit,
A mes frères et sœurs, Marguerite-Marie, Jean-Marc, Marie-Laure, Liévin-Joseph qui m'ont permis de devenir qui je suis et à qui je dois beaucoup,
A mes enfants, François et Céline que j'aime tant et pour qui j'ai tout fait, pour leur transmettre, avec la vie ses valeurs : pardonner et partager,
A mes petits-enfants, Eléa et Timéo, pour qu'ils sachent que leur Dadou, chaque jour, les porte dans son cœur,
A mes filleuls, Edith, Anne-Marie, Nathalie, Pierre qui me donnent une responsabilité particulière,
A mes neveux, Benoît et Karine qui me donnent leur confiance, et à tous mes neveux et nièces à qui je pense si souvent,
A Alain, mon ami d'internat et de toujours, avec qui j'ai sué sang et eau pour apprendre la chirurgie et la gynécologie-obstétrique,
A Francis, l'ami lillois des gardes à répétition et qui a toujours été un soutien fidèle,
A Denis, l'ami lillois, avec qui j'ai partagé, avec l'amitié, mon bureau de chef de clinique et a préfacé mon livre « infections gynécologiques »,
A Michel, l'ami lyonnais avec qui j'ai partagé tant de combats,
A Alain, l'ami toulousain, formé avec moi à la sécurité psycho-sociale des femmes,
A Marie-Jeanne, l'amie journaliste des premières rencontres nationales à Lille,
A loïc, l'ami rouennais, soutien de grossesse et tabac aux entretiens de Bichat comme à la conférence de consensus,
A Bernard, l'ami venu, dans les temps difficiles, soutenir mon combat pour mieux soigner les femmes
A Paul, le seul ami qui m'a toujours soutenu face à la faute inexcusable de l'Université Catholique de Lille
A Philippe, l'ami avocat qui m'a aidé et permis de survivre en faisant reconnaître avec mon accident de travail, la faute inexcusable de mon employeur,
A Pierre, l'ami qui a permis, avec l'organisation à Nîmes des 3èmes rencontres nationales femmes et tabac et la formation à la mesure du CO expiré de plusieurs promotions d'étudiants Sages-Femmes,
A Henri, l'ami havrais qui m'a mieux fait comprendre la gravité pour les nouveau-nés de l'exposition ordinaire à l'hypoxie anténatale,

A Michel, l'ami breton qui m'a fait découvrir la rade ouvrant sur l'Atlantique, et permis de former son équipe à l'intervention brève avec la mesure du CO expiré,

A Pierre, l'ami qui a permis avec la signature de la Charte Maternité sans tabac au CHU de Montpellier, la réussite des neuvièmes Rencontres Nationales,

A Patrick, l'autre ami avocat, au soutien inestimable, qui le premier, a communiqué « droits de l'homme et maternité sans tabac » dans le cadre des rencontres nationales d'APPRI-Maternité sans tabac.

A Jacques, l'ami tourangeau, trop tôt disparu et qui a signé avec moi la déclaration d'Angers du 2 mai 2006 : « tabagisme des femmes enceintes, nous ne pouvons pas rester sans rien faire »,

A Nathalie, l'amie de l'Association Française pour la reconnaissance du déni de grossesse, femmes fumeuses et de leurs enfants à naître,

A Isabelle, pour sa persévérance et sans qui ma thèse n'aurait pas pu être tapée,

A Carole, pour son soutien discret et si utile,

A Bruno et Albino, Delphine, Stéphanie, Chrystelle qui m'aident tant au quotidien, pour continuer d'exister,

A Yves et Véronique, pour leur amitié, pour les si nombreux moments partagés au restaurant, pour les dédicaces de tes livres « La Saga des Limousins », et sans qui je n'aurai pas pu aller jusqu'au bout de cette thèse,

A Pierre, pour son aide et son amitié, si précieuses et créatives pour écrire cette thèse,

A Dominique et Anne-Laure, les amis aquitains sur qui j'ai toujours pu compter, qui m'ont accueilli si souvent à Bordeaux et permis après le succès des 6^e rencontres nationales de créer la dynamique maternité sans tabac en Nouvelle Aquitaine,

A Nora, pour l'amie politique, pour son soutien à notre cause et sans qui la circulaire du 17 février 2012 pour le plan de formation « prise en charge du tabagisme des femmes » n'aurait jamais vu le jour,

A Jean-François, l'ami visionnaire, sous la direction de qui j'ai pu continuer de contribuer à la formation de tant d'étudiants, à travers tous mes livres édités par Maloine depuis plus de 20 ans,

A Dominique et Claire qui nous ont appris que nos spécialités peuvent aussi faire apprécier, avec l'amitié la mer du Nord,

A Nelly et Christian, amis mosellans des moments heureux comme des épreuves, et des temps forts de nos actions de formation,

A Dung et Claire, amis dunois des rencontres nationales ou vietnamiennes qui avec Alexandra, Jordy ont permis, avec leur thèse, de montrer que la mesure du CO expiré marche aussi en médecine générale, et à qui je dois beaucoup,

A Gisèle, dont l'amitié a été si décisive dans notre combat pour mieux informer les futures mères,

A Frédéric, l'ami, qui veille si bien sur ma santé,

A Pascal, l'ami témoin de notre engagement dans l'amour de la Vie éternelle, déjà commencée,
A Minella et Mark, nos amis de Norwich qui nous ont appris que l'amitié dépasse les frontières et le Brexit,
A Henri-Jean, l'ami de la cause des femmes et de la réussite des 9^e rencontres nationales aux Sables d'Olonne,
A Alain l'ami néocastrien qui a contribué à l'étude TGV et permis la formation de son équipe à la mesure du CO expiré,
A Georges, l'ami qui a permis à l'APPRI et à l'ANSFTAF d'organiser des formations de FMC au CHU Saint Pierre et pour les Sages-Femmes libérales à l'île de la Réunion,
A Thierry, l'ami indien, m'a permis une action de formation « grossesse et tabac » inoubliable à l'île Maurice,
A Philippe, l'ami gynécologue-obstétricien, qui a expérimenté le premier, le pouvoir de la mesure du CO expiré, et permis la réussite des 14^e rencontres nationales à Sens,
A Eric, l'ami qui a permis la réussite des 15^{es} rencontres nationales à Thionville,
A Vincent, l'ami haguénovien, qui grâce à son réseau fédérateur, m'a permis de maintenir le contact avec les questions ou les doutes des gynécologues ou obstétriciens,
A Gérard, l'ami Cherbourgeois, fabuleux en gynécologie-obstétrique comme dans ses romans ou son combat pour la cause des femmes,
A Jean, l'ami journaliste fidèle en amitié et dans le soutien de la communication d'APPRI-Maternité sans tabac
A Michel, l'ami pédiatre nîmois avec qui j'ai tant appris et partagé,
A Jean-Claude, l'ami complice de la compagnie des experts agréés de la Cour de cassation,
A Mary-Hélène, l'amie, qui a su renforcer ma passion pour le médico-judiciaire et dont l'amitié est si précieuse,
A Pierre et Eliane, Marie et Bruno, Michel, Ignace, Gécél, Eliane, les soutiens au CA de l'APPRI,
A Loïc, Daniel, Marion, les amis, dont le combat pour la dénormalisation du tabac, est si utile pour la cause des femmes et des enfants qu'elles attendent, et dont le soutien est si précieux,
A Régis, l'ami cardiologue qui a rétabli la circulation coronaire si nécessaire,
A Laurent, l'ami new-yorkais qui m'a appris comment les droits humains peuvent servir la cause des
A tous les étudiants en médecine ou Sages-Femmes, à tous les internes ou médecins généralistes ou spécialistes à qui, à un moment ou à un autre, j'ai eu la chance de pouvoir transmettre un peu de mes connaissances médicales ou de mon expérience clinique,
A toutes les femmes, à tous les hommes, en devenir ou non, de maternité ou de paternité, qui m'ont consulté ou pour qui j'ai été appelé en urgence et qui m'ont appris, avec mon beau métier de gynécologue-obstétricien, la vraie vie.

A tous les enfants à naître, ceux qui m'ont émerveillé par leur premier cri, et à tous les autres, pour qu'ils puissent être oxygénés et se développer normalement,

« Je rêve d'une société où les mères sont reconnues comme les héroïnes qu'elles sont »

Denis Mykwege

« La force des femmes »

Remerciements

A mon directeur de thèse, et co-directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Yves Aubard

Professeur des Universités en gynécologie-obstétrique, Responsable de service, CHU de Limoges.

« Je te remercie d'avoir dirigé cette thèse, d'avoir consacré beaucoup de temps pour organiser les réunions et y participer, de t'être impliqué personnellement pour permettre l'inclusion de nombreuses femmes enceintes fumeuses et non fumeuses, sans qui la poursuite de la recherche TCAFE n'aurait pas été possible.

Je te remercie infiniment de nous avoir accueillis à Limoges et permis d'organiser si merveilleusement avec toi et ton équipe les 13^e rencontres nationales.

Monsieur le Professeur Pierre Marquet

Professeur des Universités en pharmacologie

Responsable du service de pharmacologie fondamentale, toxicologie et pharmacologie-toxicologie, Unité INSERM U1248, CHU de Limoges.

« Je te remercie de m'avoir dirigé pour cette thèse, d'avoir manifesté tant de disponibilité et de pédagogie pour m'initier à la rigueur scientifique ou me permettre l'interprétation correcte des données probantes : les conclusions encourageantes de cette thèse te doivent beaucoup.

Monsieur le Professeur Tristan Gauthier

Professeur des Universités en gynécologie-obstétrique

Praticien Hospitalier, CHU de Limoges,

« Je te remercie d'avoir contribué à la « gestation » de la recherche TCAFE et à sa réussite, malgré, je le sais, au combien, les contraintes cliniques, programmées ou en urgence, les charges pédagogiques et autres responsabilités professionnelles qui laissent peu de place pour respirer !

Aux Membres du Jury

A Monsieur le Professeur Dominique DALLAY

Professeur Emérite des Universités en gynécologie-obstétrique, Université de BORDEAUX

« Je te remercie du fond du cœur d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et pour tous les progrès que toutes nos rencontres depuis si longtemps ont permis de faire.

Je te remercie aussi de m'avoir permis de présenter la Charte Maternité sans tabac à la Conférence des Présidents de CME de CHU.

Je te suis infiniment reconnaissant d'être présent aujourd'hui.

A Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE

Professeur des Universités en gynécologie-obstétrique, Université de Strasbourg

« Je te remercie infiniment d'avoir accepté de participer avec enthousiasme au jury de ma thèse.

Tes grandes qualités pédagogiques aussi bien que ton extraordinaire expérience clinique permettront, j'en suis convaincu de faire bénéficier ma thèse de tes suggestions utiles. Celles-ci seront précieuses pour améliorer, dans l'avenir, la prévention de l'exposition à la fumée de tabac les enfants à naître et ainsi mieux garantir la sécurité de leur oxygénation ou de leur développement.

A Monsieur le Professeur Damien SUBTIL

Professeur des Universités en gynécologie-obstétrique, Université de Lille II,

« Je te remercie beaucoup d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse et de voir en être l'un des deux rapporteurs.

Bien des années, après t'avoir transmis un peu de ma passion d'enseigner, t'avoir invité à Paris à participer à la table ronde Grossesse et Tabac lors des Entretiens de Bichat, de voir juger ma thèse est une chance merveilleuse pour moi. »

Mme Céline DELCROIX qui a su faire bénéficier l'APPRI-Maternité sans tabac de ses talents de communicante et de ses qualités exceptionnelles de création visuelle.

Le Pr Maurice TUBIANA, ancien Président de l'alliance contre le tabac qui a accueilli avec enthousiasme APPRI-Maternité sans tabac au sein de l'Alliance et qui m'a permis de créer le « prix Maurice Tubiana »,

Les Ministres de la Santé, Bernard KOUCHNER, Xavier BERTRAND, Nora BERRA, Marisol TOURAINE qui ont préfacé les éditions successives de mon Que sais-je ? La grossesse et le tabac, Le Dr Gérard KOUCHNER, Président du groupe CMP Medica France, et Directeur général du Quotidien du médecin, qui m'a toujours soutenu et avec son journal, donné une visibilité aux Rencontres Nationales et au prix Maurice Tubiana, et permis de créer le prix « Prévention Femme et tabac – Le Quotidien du médecin »,

Le Pr Djilalli ANNANE, Professeur des Universités en anesthésie-réanimation, conseiller technique auprès de la Ministre Marisol TOURAINE et qui m'a encouragé à soutenir cette thèse pour qu'à l'avenir la mesure du CO expiré ne soit plus contestée et fasse partie de la formation des étudiants en médecine ou autres professionnels de santé,

Le Pr Dam BENHAMOU, Professeur des Universités en Anesthésie Réanimation qui m'a permis d'être auditionné par la Société Française d'Anesthésie Réanimation,

Mme Christine LIBERGE-MICHOT et le Dr Henri BRUEL qui ont fait des 3^e rencontres nationales au Havre un grand succès,

Le Pr Philippe DESCAMPS qui m'a accueilli à Angers et beaucoup aidé pour y organiser les 7^e rencontres nationales,

Le Pr Didier LEMERY et les Dres Hélène LAURICHESSE et Françoise VENDITELLI qui m'ont accueilli à Clermont-Ferrand et permis de faire des 8^e rencontres nationales une réussite

Le Pr Benoit VALLET, Directeur général de l'ARS Hauts de France, ancien directeur général de la Santé qui a toujours accordé une attention particulière à la protection de la santé des femmes et assuré l'ouverture des rencontres nationales « Prendre soin des femmes, soigner les addictions » à Thionville en 2015,

Les Prs Philippe MARRE et Richard VILLET, secrétaire général et président de l'Académie Nationale de Chirurgie, qui m'y ont accueilli en mars 2018,

Mme Valérie BENEAT-MARLIER, Directrice Générale des EPSM des Flandres, Lille Métropole, Agglo Lilloise, Val de Lys-Artois, pour son soutien aux actions d'APPRI-Maternité sans tabac,

Mr Jean-Jacques MONTAGNE, Mr Joseph HALOS, Directeurs généraux de l'EPSM des Flandres qui ont accueilli, en ses locaux, l'APPRI-Maternité sans tabac, et soutenu ses actions depuis si longtemps,

Mme Nelly BOISARD, Mr Eric DEPOORTER, Directeurs de l'entreprise à mission Family Service, pour leur soutien sans faille si nécessaire et qui, avec la Boîte Rose contribuent à l'information des centaines de milliers de futures mamans, et papas chaque année,

Le Dr Francis FELLINGER, qui m'a accueilli à la Fédération Hospitalière de France et permis de présenter à la Conférence des présidents de CME des CH, la Charte Maternité sans tabac,

Mme Danièle JOURDAIN-MENINGER, ancienne présidente de la MILDECA,

Mr Nicolas PRISSE, Président de la MILDECA, ainsi que le Dr Gilles LECOQ de la MILDECA, pour leur soutien et sans qui la convention pour la recherche TCAFE -e-cigarette n'aurait pas pu être signée avec le CHU de Limoges,

Mr Michel LAFORCADE, Ancien directeur général de l'ARS Nouvelle Aquitaine, pour son soutien si déterminant pour améliorer la formation des Sages-Femmes et autres des professionnels de la périnatalité à travers la formation en e-learning « Tabac, conduites addictives, Femmes et femmes enceintes »,

Mr Frédéric RIVIERE, Journaliste à RFI qui a compris les enjeux mondiaux du tabac chez la femme et si bien animé les tables rondes organisées lors des rencontres nationales,

Le Pr Francis RAPHAEL, Professeur de Médecine générale à Nancy qui a bien compris lui aussi le service médical rendu de la mesure du CO expiré en médecine générale,

Le Pr Emmanuel RUSH, président de Société française de Santé publique, qui a compris la complexité du tabac et autres addictions chez la femme comme celle du déni total de grossesse et d'accouchement,

Mme la Pre Mireille VERDIER, Directrice de l'Ecole doctorale de Limoges et le Pr Vincent CHALEIX, Directeur adjoint de l'école doctorale de Limoges, qui nous ont fait confiance,

Mme Fanny ESCURE, Assistante de gestion à l'école Doctorale de Limoges,

Mme Florence BOSSELUT du CHU de Limoges,

Mr Loïc MARAIS, Chef de projet DRI et les membres de la direction et de la recherche du CHU de Limoges,

Mme la Dre Caroline MONCHAUD, Responsable méthodologiste et Mr Alexandre GARNIER, Data Manager, de l'UF de recherche clinique en pharmacologie-Toxicologie-Unité-INSERM U1248, pour leur concours si déterminant pour la réussite de TCAFE,

Le Pr Souleiman EL BALKHI, PH Responsable UF, Service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges,

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

Mme A. Le PICHOUX, Mme S. MARTINEZ, Sages-Femmes Cadres,

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

Les secrétaires et tous les autres membres de l'équipe du service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance du CHU de Limoges,

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,

Les secrétaires et tous les autres membres de l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Limoges,

Mme la Dre Nadia MOHAND O'AMAR DARI pour les données de sa thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, qui ont contribué à l'écriture du chapitre III,

Tous les internes en gynécologie-obstétrique du CHU de Limoges qui ont participé à l'étude TCAFE ou au traitement chirurgical des 304 grossesses extra-utérines retenues dans la cohorte observationnelle « GEU et tabagisme », (Cf. chapitre IV),

Toutes les femmes, fumeuses ou non-fumeuses, qui ont accepté de participer à l'étude TCAFE et qui, selon leur souhait, seront tenues au courant des résultats de celle-ci,

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

Liste des abréviations	18
Introduction	21
Chapitre I. Etat des connaissances	23
I.1. Physiopathologie du monoxyde de carbone (CO) et valeur diagnostique de la mesure du CO expiré durant la grossesse.....	23
I.1.1. Physiopathologie du CO	23
I.1.2. Valeur diagnostique du CO expiré durant la grossesse.....	25
I.2. Prévalence du tabagisme durant la grossesse	33
I.3. Tabagisme maternel actif et réduction poids de naissance - Tableau 4	34
I.4. Tabagisme maternel actif, petit poids de naissance, retard de croissance intra-utérin-Tableau 5.....	37
I.5. Tabagisme maternel actif et accouchement prématuré -Tableau 6.....	39
I.6. Tabagisme maternel passif et réduction du poids de naissance -Tableau 7	41
I.7. Tabagisme maternel passif et accouchement prématuré - Tableau 8.....	42
I.8. Bénéfices des mesures d'arrêt durant la grossesse.....	43
I.9. Bénéfices des mesures de contrôle du tabac	45
Chapitre II. Impact du monoxyde de carbone expiré sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte – Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes T-CAFE	50
II.1. Introduction.....	50
II.1.1. L'hypothèse de notre recherche TCAFE (cf. annexe1).....	50
II.1.2. Objectifs.....	51
II.1.2.1. Objectif principal	51
II.1.2.2. Objectifs secondaires	52
II.1.3. Méthode.....	52
II.1.3.1. Schéma de l'étude	52
II.1.3.2. Taille de l'étude :	53
II.1.3.3. Critères de jugement	54
II.1.3.3.1. Critère de jugement principal.....	54
II.1.3.3.2. Critères de jugement secondaires	54
II.1.3.3.3. Critères d'inclusion.....	54
II.1.3.4. Critères de non-inclusion	55
II.1.3.5. Collecte des données	55
II.1.4. Procédures de la recherche	57
II.1.4.1. Exploration des objectifs secondaires toxicologiques.....	57
II.1.5. Convention MILDECA/CHU de Limoges/TCAFE et cigarette électronique	57
II.1.6. Les aléas de la recherche T-CAFE (cf. annexes 2).	60
II.1.7. Résultats de la recherche T-CAFE.....	60
II.1.7.1. Recrutement.....	62
II.1.7.2. Population d'analyse.....	62
II.1.7.2.1. Déterminants potentiels de l'arrêt du tabac, notamment :	63
II.1.7.3. Analyse des critères de jugement principal.....	66
II.1.7.4. Analyse des critères de jugement secondaires	67
II.1.7.4.1. Critères d'exposition.....	67
II.1.7.4.2. Exposition maternelle	67

II.1.7.4.3. Exposition fœtale	67
II.2. Discussion.....	70
II.2.1. Points forts et limites	73
II.3. Conclusion.....	74
Chapitre III. Grossesse et tabac : Impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance : étude cas/témoins au CHU de Limoges (Mohand O’Amar-Dari Nadia, 2021) (116)	76
III.1. Résumé	76
III.2. Introduction, objectif principal : objectifs secondaires	76
III.3. Matériel et méthode.....	77
III.4. Critères de jugement	78
III.5. Résultats	79
III.5.1. Caractéristiques de la population	79
III.5.2. Critères de jugement principal.....	79
III.5.3. Critères de jugement secondaires.....	81
III.6. Discussion.....	82
III.7. Points forts/points faibles de l'étude.....	85
III.8. Conclusion.....	86
Chapitre IV. Impact du tabagisme sur le risque de GEU : levier pour la prévention(cf. annexe 3) .	88
IV.1. Introduction	88
IV.2. Méthode et résultats.....	89
IV.2.1. Période de 1985-1998	90
IV.2.2. Période 1999 à 2009	91
IV.2.3. Période après 2009 (tableau 23).....	92
IV.3. Mesure du CO expiré : levier pour la prévention ?.....	94
Chapitre V. Discussion générale	95
Discussion générale	95
Conclusion et perspectives	101
Références bibliographiques.....	103
Annexe 1 : Protocole de recherche version n°5.0 du 02/2020 (1 ^{ère} page)	118
Annexes 1 bis : Notice d’information version n°5.0 du 02/2020 (4 pages)	119
Annexe 1 ter : Formulaire de consentement Version n°5.0 du 02/2020 (1 page).....	123
Annexe 2-1 : Réunion/comité de pilotage de TCAFE - 24 juin 2019.....	124
Annexe 2-2 : Réunion du 1 ^{er} octobre 2019.....	125
Annexe 2-3 : Compte rendu réunion Comité de pilotage du 09 décembre 2019.....	126
Annexe 2-4 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 10 février 2020	127
Annexe 2-5 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 29 juin 2020	128
Annexe 2-6 : Compte-rendu de réunion du comité de pilotage du 01/09/2020	129
Annexe 2-7 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 15/12/2020	130
Annexe 3 : Dépliant d’information « Mesure du CO expiré »	131
Annexe 4 : Article Tabagisme et grossesse extra-utérine.....	133
Annexe 4-1 : Suite article Tabagisme et GEU	134
Annexe 4-2 : Article Tabagisme et GEU-Discussion	135

Annexe 4-3 : Tabagisme et GEU – Conclusion	136
Annexe 4-4 : Tabagisme et GEU - Références - E-Mem Natle Chir. 2018 ; 17 (1) :001	137
Annexe 4-5 : Tabagisme et GEU – Tableaux	138
Annexe 4-6 : Tabagisme et GEU - Tableaux.....	139
Annexe 5 : Poster au 12 ^e congrès de l’Albatros les 6, 7 et 8 juin 2018 Paris	140
Annexe 6.1 : Communication orale Amsterdam 14 octobre 2019.....	141
Annexe 6.2 : Communication orale Amsterdam 14 octobre 2019.....	142
Annexe 6.3 : Article soumis à la revue Tobacco Induced Diseases.....	143
Annexe 6.4 : Article Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth.....	170
Annexe 6.5 : Article Femmes et addictions Revue Sages-Femmes :	176
Annexe 6.6 : Article dans la revue Le généraliste.....	181

Table des illustrations

Figure 1 : Taux d'HbCO foetal et maternel après exposition au CO (100 ppm) en fonction de la durée d'exposition (d'après Longo 1977) (7).....	24
Figure 2 : Evolution du poids de naissance et du périmètre crânien (PC)	24
Figure 3 : Mesure du CO en consultation.....	26
Figure 4 : Résultat du CO expiré, ici 22 ppm).....	26
Figure 5: Résultat du taux d'HbCO maternel.....	26
Figure 6 : résultat HbCO foetal.....	27
Figure 7 : BébéCO fabriqué par Care Fusion et diffusé par EOLYS Material Medical	29
Figure 8 : Mesure du monoxyde de carbone (CO)	31
Figure 9 : Maternité sans tabac, 100% d'air pur pour vous et votre bébé.	32
Figure 10 : Tampon traceur, mesure du monoxyde de carbone (CO).....	44
Figure 11 : Le tabagisme passif	46
Figure 12 : visuel formations conférences, outils de prévention	46
Figure 13 : Affiche le Monoxyde de carbone	48
Figure 14 : Charte Maternité sans tabac	49
Figure 15 : Evolution du taux d'arrêt du tabagisme	51
Figure 16 : Flux des participantes	61
Figure 17 : Flowchart de l'étude cas – témoins	78
Figure 18 : Courbe ROC de la mesure du CO expiré pour le RCF pathologique.....	80

Table des tableaux

Tableau 1 : Corrélations entre valeurs de CO expiré et taux de carboxyhémoglobines maternelle et fœtale	30
Tableau 2 : Prévalence du tabagisme durant la grossesse (%) en 2016 disparités régionales françaises(1).....	33
Tableau 3 : Tabac et santé périnatale en Europe : comparaison d'indicateurs importants en fonction de la prévalence du tabagisme selon différents pays.....	33
Tableau 4 : Tabagisme maternel et réduction du poids de naissance (d'après Delcroix M-H, Gomez C, 2022) (42).....	36
Tableau 5 : Tabagisme maternel actif et petit poids de naissance (PPN).....	38
Tableau 6 : Tabagisme maternel actif et accouchement prématuré (AP).....	40
Tableau 7 : Tabagisme maternel passif et réduction du poids de naissance (RPN).....	41
Tableau 8 : Tabagisme passif et accouchement prématuré (AP).....	42
Tableau 9 : Schéma de l'étude de la pré-inclusion à l'accouchement.....	53
Tableau 10 : Score EPICES(205).....	56
Tableau 11 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion.....	62
Tableau 12 : Caractéristiques des FEF-contrôle, FEF-CO et FEnF.....	64
Tableau 13 : Caractéristiques des nouveau-nés de l'étude T-CAFE.....	65
Tableau 14 : Corrélations de la concentration de CO dans l'air expiré à l'accouchement.....	68
Tableau 15 : Régressions linéaires entre CO expiré et covariables.....	69
Tableau 16 : Classification FIGO des RCF.....	77
Tableau 17 : Caractéristiques de la population étude impact CO sur les fœtus en salle de naissance.....	78
Tableau 18 : Résultats des analyses des RCF.....	79
Tableau 19 : Régression logistique des RCF selon le taux de CO.....	80
Tableau 20 : Caractéristiques néonatales et déroulement de l'accouchement.....	81
Tableau 21 : GEU et tabagisme : étude observationnelle de 304 GEU.....	89
Tableau 22 - Lien entre tabac et GEU - Etudes cas-témoins 1985 -1998.....	91
Tableau 23 - Lien entre tabac et GEU : publications de la période 1999 à 2009.....	92
Tableau 24 : Lien entre tabac et GEU : Etudes publiées après 2009.....	93

Liste des abréviations

6 A (méthode des) : Account, Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange
ANAES : Agence Nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ANSFTAF : Association Nationale des Sages-Femmes Tabacologues Addictologues Françaises
AP : Accouchement prématuré
APPRI : Association Périnatalité Prévention Recherche Information
aPR : adjusted Prevalence Ratio
ARS : Agence régionale de santé
AUDIPOG : Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie
BPM : Battements par minute
Cd : Cadmium
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CME : Commission Médicale d'établissement
CNEMM : Commission nationale d'évaluation des morts maternelles
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français
CO : Monoxyde de carbone
CRCI : Commission Régionale de conciliation et d'indemnisation
e-cigarette : electronic cigarette
e-CO : expired CO
ELFE : Étude longitudinale française depuis l'enfance
ENDS : electronic nicotine delivery systems
ENP : Enquête nationale périnatale
FEF no quit : Femme Enceinte Fumeuse n'ayant pas arrêté de fumer
FEF quit : Femme enceinte fumeuse ayant arrêté de fumer
FEF : Femme Enceinte Fumeuse
FEF-CO : Femme Enceinte Fumeuse -groupe expérimental mesure du CO dans l'air expiré
FEF-contrôle : Femme Enceinte fumeuse groupe contrôle
FEnF : Femme Enceinte non Fumeuse
FIGO : Fédération internationale des gynécologues obstétriciens
g : gramme
GEU : Grossesse Extra-utérine
HAS : Haute autorité de santé
HbCO : carboxyhémoglobine
HbCO_f : carboxyhémoglobine fœtale

HbCOm : carboxyhémoglobine maternelle
HME : Hôpital de la mère et de l'enfant
HRP : Hématome rétro-placentaire
IC : Intervalle de confiance
IMC : Indice de masse corporelle
INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
MILDECA : Mission Interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives
MFIU : Mort fœtale in utero
ng/ml : nanogramme par millilitre
NFS : Numération formule sanguine
O₂ : oxygène
OMS : Organisation mondiale de la santé
OR : Odd Ratio
ORa : Odd Ratio ajusté
Pa CO₂ : pression partielle en dioxyde de carbone
PaO₂ : Pression partielle en oxygène
PC : Périmètre crânien
PMA : Procréation médicalement assistée
PPAG : Petit poids pour l'âge gestationnel
Ppm : particules de CO par million de particules d'air
PPN : Petit Poids de naissance
PR : Prévalence Ratio
PU-PH : Professeur d'Université – Praticien Hospitalier
RCF : Rythme cardiaque fœtal
RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
RPM : Rupture prématurée des membranes
RRa : Risque relatif ajusté
ROC (Courbe) : Receiver Operating Characteristic
RR : Risque relatif
SA : Semaines d'aménorrhée
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de la Réanimation
SFSP : Société Française de Santé Publique
SPF : Santé Publique France

T-CAFE : Tabac, Conduites Addictives, Femmes Enceintes

TGV : Tabac, Grossesse, Vulnérabilités

THC : Tétrahydrocannabinol

TNS : Traitement Nicotinique Substitutif

U.S. DHHS : U.S. Department of Health and Human Services.

WHIOS : Women's Health Initiative Observational Study

Introduction

Le tabagisme de la femme, enceinte ou sous contraception médicale, représente un problème majeur de santé publique depuis plusieurs décennies dans notre pays comme d'ailleurs dans la plupart des pays industrialisés.

Ce problème de santé publique devrait alerter d'autant plus les pouvoirs publics que la France est l'un des pays en Europe où la prévalence des femmes enceintes fumeuses est parmi les élevées. Malgré les recommandations de la Conférence de consensus grossesse et tabac, dont j'avais été le président du comité d'organisation, la mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré pour dépister et évaluer le tabagisme, actif ou passif, durant la grossesse ou à l'accouchement n'est pas encore couramment réalisée (ANAES, Conférence de consensus Grossesse et tabac 7 et 8 octobre 2004, Lille)(1).

Avant d'aborder la mesure du CO expiré durant la grossesse et la méthodologie des 6A sur laquelle nous reviendrons dans la discussion générale au chapitre V, le chapitre I fera l'état des connaissances sur la physiopathologie du CO et sa valeur diagnostique en per-gravidique, sur la prévalence, comparée à plusieurs pays européens, du tabagisme per-gravidique, sur les impacts négatifs du tabagisme actif ou passif sur le poids de naissance ou le risque d'accouchement prématuré ; enfin, sur les bénéfices confirmés des mesures d'arrêt durant la grossesse ou des mesures générales de contrôle du tabac.

La mesure du CO expiré, simple à réaliser, peu coûteuse, non chronophage donne un résultat fiable en ppm (particules par million de particules d'air) du taux de CO, c'est-à-dire du niveau d'exposition au tabagisme, actif ou passif durant les 4 heures ayant précédé la mesure. L'explication immédiate du résultat du niveau d'intoxication tabagique crée ou renforce la motivation pour l'arrêt et facilite les conditions de sa prise en charge (Delcroix M, 2006)(2). La mesure, se normalisant en moins de 24 heures après l'arrêt du tabagisme, actif ou passif, constitue un levier motivationnel et de confiance en soi, favorable pour la démarche du sevrage. Ce constat, régulièrement observé, nous a servi de point de départ pour élaborer la méthodologie des 6A, à savoir Account, correspondant à la mesure du CO qui a été ajouté à la méthode des 5 A : Ask, Advise, Assess, Assist, Arrange (Demiguel V et al., 2018)(3), (Delcroix M et al., 2007) (4).

C'est cette méthodologie qui nous a permis de tirer des enseignements intéressants pour améliorer les pratiques professionnelles concernant le dépistage et la prise en charge du tabagisme des femmes enceintes (Delcroix M-H, 2012) (5). Cependant en raison de lacunes méthodologiques et de biais importants, il n'a pas été possible de tirer des conclusions irréfutables sur les bénéfices, de la mesure du CO expiré, avec explication du résultat, sur le taux d'arrêt et le poids de naissance.

C'est pour corriger ces lacunes et biais, qu'une étude rigoureuse, avec toutes les conditions d'une recherche irréprochable, a été conduite au CHU de Limoges sous la direction des Professeurs Yves Aubard, Tristan Gauthier, et Pierre Marquet à partir de 2016. C'est l'étude TCAFE Tabac, Conduites Addictives, Femmes Enceintes qui sera décrite au chapitre II. C'est l'objet principal de notre recherche depuis plus de six ans avec l'objectif de répondre à la principale question suivante : La mesure du CO expiré a-t-elle un impact positif sur le taux d'arrêt du tabagisme maternel et ou sur le poids de naissance.

Au chapitre III, nous répondrons à la question : quel est l'impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance ? Cette autre question a été le support de la thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine de l'interne Nadia MOHAND O'AMAR-DARI dans le cadre d'une étude cas-témoins. Parallèlement, nous nous sommes intéressés à une autre question potentiellement très utile pour les équipes de garde en salle de naissance : la mesure du CO expiré permet-elle de prédire le risque d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, ou d'hypoxie, ou pré-acidose fœtale, la réduction du poids de naissance ou encore un taux élevé de carboxyhémoglobine ?

Au chapitre IV, après une revue générale sur le lien causal entre tabagisme et risque de grossesse extra-utérine (GEU) nous répondrons à la question : la mesure du CO expiré est-elle un levier pour la prévention du risque de GEU ?

La discussion générale fera l'objet du chapitre V :

La discussion, à partir de l'analyse des résultats de notre recherche, permettra d'identifier les points forts c'est-à-dire les bénéfices de la mesure du CO pour le dépistage ou la prise en charge du tabagisme, actif ou passif, des femmes enceintes, ainsi que sur le poids de naissance ou la diminution de l'exposition fœtale au tabagisme maternel, actif ou passif.

Chapitre I. Etat des connaissances

I.1. Physiopathologie du monoxyde de carbone (CO) et valeur diagnostique de la mesure du CO expiré durant la grossesse.

I.1.1. Physiopathologie du CO

Le monoxyde de carbone (CO), gaz toxique, inodore, incolore est produit par la combustion incomplète de matières fossiles du fait d'une quantité d'oxygène (O_2) insuffisante. Pour une femme enceinte, fumer ou être exposée au tabagisme passif, c'est inhaler de la fumée de tabac contenant plus de 4000 composés toxiques au premier rang desquels il y a le CO.

Depuis les travaux de Longo LD, il est établi que l'exposition au monoxyde de carbone CO durant la grossesse est particulièrement grave pour le fœtus (6),(7),(8),(9),(10). En cas d'exposition au CO, l'hémoglobine fœtale ayant une affinité pour le CO deux fois plus grande que celle de l'hémoglobine maternelle entraîne une augmentation importante du taux de carboxyhémoglobine (HbCO) et de la fixation du CO sur toutes les hémoprotéines (Delcroix M et Gomez C, 2006) (2), (Mathieu D et al., 1989) (10), (11). En cas d'oxycarbonisme chronique, comme celui lié au tabagisme maternel, le taux de carboxyhémoglobine (HbCO) fœtale est toujours nettement supérieur au taux maternel.

L'effet toxique du CO, directement sur le développement fœtal et indirectement sur le risque de pré acidose est lié à sa capacité d'induire une hypoxie et un trouble de l'utilisation cellulaire de l'oxygène en raison principalement de sa fixation sur l'hémoglobine. En cas d'exposition, le CO, avec une affinité pour l'hémoglobine 250 fois supérieure à celle de l'oxygène (O_2), se fixe sur l'hémoglobine pour former la carboxyhémoglobine (HbCO) .

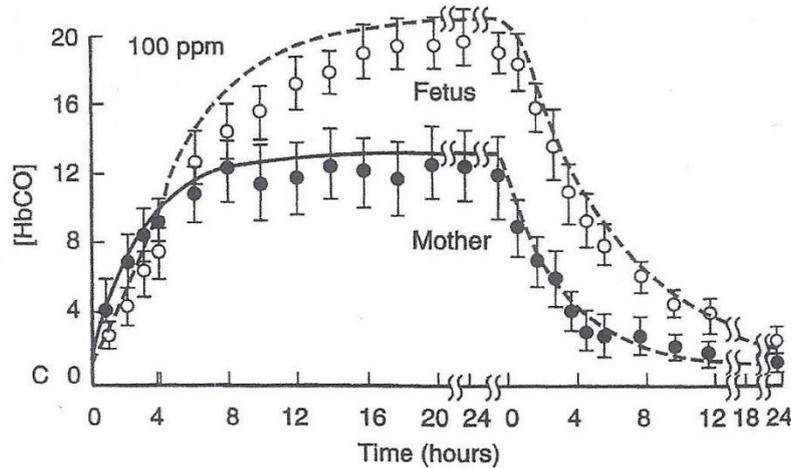
La fixation du CO, donc le taux d'HbCO est inversement proportionnelle à la pression partielle d' O_2 (PaO_2) (Roughton F et al., 1944) (12).

Le taux d'HbCO chez le fœtus, et par conséquent le degré de son hypoxie, sont toujours plus élevés que chez la mère en raison d'une affinité du CO plus grande pour l'hémoglobine fœtale que pour l'hémoglobine maternelle et d'une demi-vie plus longue de l'HbCO fœtale (Longo DL, 1977)(7). D'autre part, une intoxication ou exposition oxycarbonée provoque chez le fœtus une baisse de la pression en oxygène (PO_2) sanguine (Matthieu et al., 2006 Angers)(10).

Une étude expérimentale chez la brebis a parfaitement montré cet effet délétère du CO, lié au tabagisme passif maternel : après une exposition à un tabagisme, durant deux heures la PO_2 fœtale diminue de 17 à 11 mmHg ($P=0.02$) et l'HbCO fœtale augmente de 4.5 à 18% ($=0.02$) (Brochot C, et al., 2008) (13).

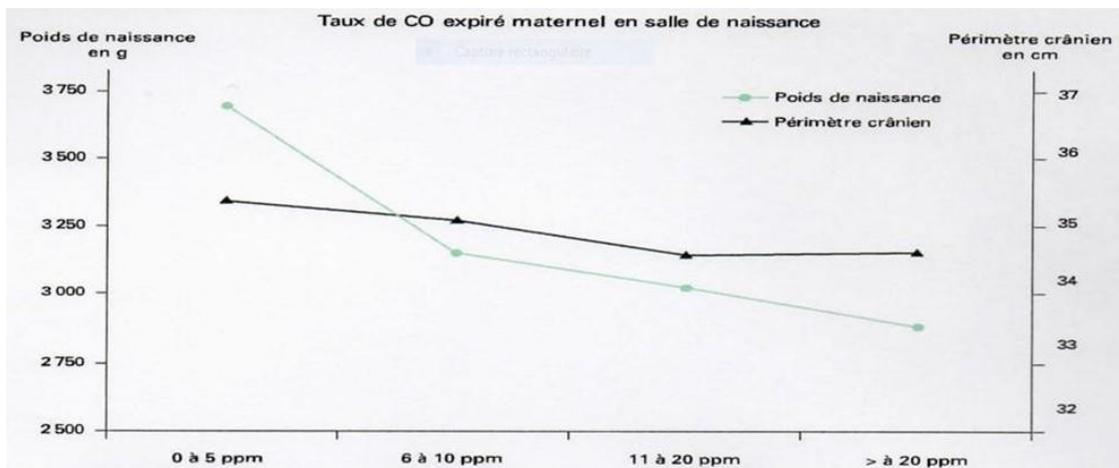
Les travaux chez la brebis gestante (Longo LD, 1977)(7) et chez la femme enceinte (Bureau et al., 1982) (14) (Cf. Figure 2) ont confirmé l'évolution comparée des taux d'HbCO fœtale (HbCO_f) et maternels (HbCO_m).

Figure 1 : Taux d'HbCO fœtal et maternel après exposition au CO (100 ppm) en fonction de la durée d'exposition (d'après Longo 1977) (7).



Les taux de CO expiré, et donc d'HbCO augmentent chez toutes les femmes, fumeuses ou exposées au tabagisme passif, avec des valeurs d'environ 2,5 % et parfois > 5% (Sen Set al., 2010) (15), (Hampson NB et al., 2012) (16).

Figure 2 : Evolution du poids de naissance et du périmètre crânien (PC) en fonction du CO expiré (d'après Gomez C et al., 2005)(17).



L'HbCO, en entraînant un déplacement vers la gauche de la courbe de dissociation de l'hémoglobine, induit une diminution de la capacité des globules rouges à transporter l' O₂ et à relarguer celui-ci au niveau tissulaire. Ces mécanismes induisent une hypoxie hypoxémique. La dissociation de l'HbCO dépend de la proportion d'O₂ et de CO dans l'air respiré par la femme enceinte fumeuse et donc des durée, intensité, nombre d'inhalations par cigarette(s) fumée(s), du nombre de celles-ci et de l'intervalle entre celles-ci. La demi-vie de l'HbCO est de 230 à 320 minutes en air ambiant (Mathieu D et al., 1989) (10).

I.1.2. Valeur diagnostique du CO expiré durant la grossesse

La mesure du CO expiré chez les femmes fumeuses, actives ou passives ou exposées à la fumée de chicha, évalue le niveau d'exposition (Andersson MF et al. 2010) (18), (Bailey BA, 2013) (19), (Akhter S et Al., 2014) (20).

Le taux de CO expiré et d'HbCO s'élève dès l'exposition à un tabagisme, passif ou actif, et à l'inverse s'abaisse dès l'arrêt de l'exposition à une atmosphère riche en CO, donc dès l'arrêt de la cigarette ou de l'exposition au tabagisme passif. Schématiquement, le premier effet toxique du tabagisme maternel, c'est l'exposition du fœtus au CO de la fumée de tabac ceci entraîne chez lui des taux de carboxyhémoglobine (HbCO) toujours anormalement élevés et même supérieurs à 6%, quand le CO expiré maternel est > 20 ppm (Gomez C et al., 2005) (17).

La mesure du CO expiré, réalisable en moins d'une minute aussi facilement généralisable que celle de la mesure de la pression artérielle quantifie avec le nombre de particules de CO par million de particules d'air (ppm) le niveau du tabagisme, actif et/ou passif et par conséquent celui de l'oxygénation fœtale (Delcroix M, 2004) (18), (Delcroix M et al., 2007)(4), (Gomez C et al., 2005)(17). La mesure du CO expiré est un moyen facile d'évaluer objectivement le degré d'intoxication tabagique et par conséquent la qualité de l'oxygénation fœtale (Gomez C et al. 2005). Le CO expiré peut être mesuré en moins d'une minute en demandant à la femme enceinte après une inspiration retenue durant 10 secondes de souffler le plus longtemps possible dans le Bébé CO via un embout en carton à usage unique, placé au niveau d'un filtre anti-reflux (Figures 3 à 7). La concentration de CO expiré exprimée en ppm (particules de CO par million de particules d'air) objective l'exposition à la fumée de tabac des quatre heures précédant la mesure cf. (Delcroix M, Gomez C et al., 2010) (19), (Delcroix, Gomez C,2010) (20) (Delcroix M, Gomez C, 2005) (21).

Figure 3 : Mesure du CO en consultation



Figure 4 : Résultat du CO expiré, ici 22 ppm)



Figure 5: Résultat du taux d'HbCO maternel



Figure 6 : résultat HbCO foetal



Selon notre propre expérience clinique, cette mesure du CO expiré, réalisée lors de la consultation prénatale, fait prendre conscience, en temps réel à la femme enceinte, de la nocivité du tabagisme

actif ou passif. Cette prise de conscience déclenche ou renforce alors sa motivation pour arrêter la cigarette ou son exposition au tabagisme passif, le plus souvent du père fumeur. En cas d'arrêt, la répétition de la mesure, en permettant à la mère de visualiser la disparition du CO en dessous de 3 ppm en moins de 24 heures, valorise en temps réel son sentiment d'estime ou d'efficacité personnelle. En effet, quand le CO expiré est < 3 ppm la mère peut être assurée d'avoir restauré une oxygénation normale à 100%, pour son enfant à naître, le taux de CO expiré maternel en ppm étant corrélé au taux de HbCO c'est-à-dire au pourcentage de globules rouges transportant du CO à la place de l'O₂ (Bittoun R, 2008) (22), (Reynolds, 2018) (23).

La question du seuil optimal de la valeur du CO expiré pour distinguer les femmes enceintes fumeuses des non-fumeuses avait déjà étudiée auparavant B.A Bailey aux Etats-Unis avait fixé, à partir d'une étude bien conduite sur 167 femmes enceintes le seuil à partir de 4 ppm avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 92% (Bailey B.A, 2013) (24).

Cette valeur seuil de ≤ 4 ppm avait déjà été retenue en 2007 aux Etats-Unis également avec une sensibilité de 87% et une spécificité de 90% (Higgins et al., 2007 (25). Ceci étant rappelé il est important de faire remarquer concernant la sensibilité qu'étant donné la demi-vie de 3 à 4 heures du CO dans l'air alvéolaire, la mesure du CO expiré réalisée plus de 4 heures après la dernière cigarette peut effectivement ne pas retrouver une valeur ≥ 3 ppm (seuil retenu par Bailey B.A. ou ≥ 4 ppm, seuil retenu par Higgins ST et al., (25). D'autre part, concernant la spécificité qui ne serait que de 90% parce qu'artificiellement limitée au tabagisme actif ou passif, ne change rien à la réalité de l'exposition. En effet, pour les mères fumeuses de cannabis, la mesure du CO expiré est un excellent indicateur de cette consommation encore plus toxique que celle du tabac.

La valeur seuil optimale du CO expiré pour identifier le tabagisme maternel est ≥ 3 ppm (Reynolds CME et al, 2018)(23). En 2019, ces mêmes auteurs ont montré, sur un groupe de 234 femmes enceintes suivies, et que les taux de CO expiré ≥ 3 ppm en début de grossesse, étaient associés à un risque plus élevé de césarienne en urgence, de petit poids de naissance ou de poids de naissance $< 25^{\text{e}}$ percentile, de détresse fœtale ou d'avoir 2 événements défavorables ou plus durant la grossesse (< 0.05). Les femmes fumeuses n'ayant pas révélé leur tabagisme avaient une diminution du poids de naissance de leurs bébés de -400 g ($p < 0.001$) et des taux significativement plus élevés de petit poids pour l'âge gestationnel (21,7% versus 9.1%, $p < 0.001$), de détresse fœtale (39.1% versus 16.0% $p < 0.01$) comparés aux non-fumeuses (Reynolds CME et al., 2019)(26).

Le CO-testeur que nous recommandons et utilisons depuis plus de 15 ans pour nos formations est le BébéCO fabriqué par Care Fusion et diffusé par EOLYS Material Medical à Lyon (Figure 7). Ce type CO-Testeur, qui a intégré dans ses tables les résultats de nos travaux initiaux (Gomez C. et Delcroix M.2005) est particulièrement adapté au suivi des femmes enceintes : puisque à partir des résultats du CO expiré en ppm, il calcule le taux d'HbCO maternelle et fœtale (HbCO_f). Ces résultats peuvent ainsi être visualisés par la mère, immédiatement après la mesure (cf. tableau 1).

Figure 7 : BébéCO fabriqué par Care Fusion et diffusé par EOLYS Material Medical



Il existe une relation entre le CO expiré (ppm) et l'HbCO (%) : le taux d'HbCO correspond approximativement au taux de CO expiré divisé par 6 (Jarvis MJ et al., 1986) (27). La réduction de la capacité de transport de l'oxygène proportionnelle au taux d'HbCO est connue depuis 50 ans (Astrup P, 1972)(28).

Tableau 1 : Corrélations entre valeurs de CO expiré et taux de carboxyhémoglobines maternelle et fœtale

COHb maternelle (%)	COHb foetale (%)	CO expiré (ppm)
> 3.20	> 6.26	> 20
3.20	6.26	20
3.04	5.95	19
2.88	5.63	18
2.72	5.32	17
2.56	5.00	16
2.40	4.69	15
2.24	4.38	14
2.08	4.07	13
1.92	3.76	12
1.76	3.44	11
1.60	3.13	10
1.44	2.82	9
1.28	2.50	8
1.12	2.19	7
0.96	1.88	6
0.80	1.56	5
0.64	1.20	4
0.48	0.94	3*
0.32	0.63	2
0.16	0.31	1

* : Seuil d'identification du tabagisme actif ou passif =3 ppm

Source : tableau établi à partir de notre base de données, à l'origine de notre publication de Gomez C. et al., 2005.

Mesurer systématiquement le CO expiré à la première consultation prénatale est le moyen le plus facile pour diagnostiquer et évaluer objectivement en temps réel le tabagisme, actif et/ou passif de chaque femme enceinte (Reynolds CME, et al., 2019)(26), (Delcroix M et al., 2004) (18), (Bureau MA, et al., 1982) (14).

Le « voir pour croire », constamment vérifié en routine clinique, est déterminant pour la motivation et donc la réussite de l'arrêt dès lors que les explications, sur l'importance de 100% d'oxygène « pour votre bébé », sont données lors de la consultation prénatale en même temps que les résultats de la mesure du CO expiré, la figure 8 reproduit la fiche d'information remise à chaque patiente après la mesure du CO expiré en consultation de suivi de grossesse.

Figure 8 : Mesure du monoxyde de carbone (CO)



Source : APPRI Maternité sans tabac- ANSFTAF

Figure 9 : Maternité sans tabac, 100% d'air pur pour vous et votre bébé.



I.2. Prévalence du tabagisme durant la grossesse

Selon l'enquête périnatale de 2016 ⁽⁴⁾ dans notre pays la prévalence du tabagisme per gravidique présente des disparités régionales importantes allant de 5.2% dans les DOM et TOM à 24.0% en Bretagne (cf. tableau 2).

Tableau 2 : Prévalence du tabagisme durant la grossesse (%) en 2016 disparités régionales françaises(1).

Bretagne	24.0%
Normandie	22.3%
Hauts-de-France	21.1%
Nouvelle-Aquitaine	20.3%
Centre-Val de Loire	19.2%
Grand Est	19.0%
Pays de la Loire	18.2%
Bourgogne-Franche-Comté	18.2%
Occitanie	16.8%
PACA/Corse	15.5%
Auvergne-Rhône-Alpes	15.5%
Île-de-France	9.4%
DROM (2)	5.2%

(1) Au troisième trimestre, classement par ordre décroissant selon région.

(2) Guadeloupe, Guyane, Martinique, Mayotte, La Réunion.

La prévalence du tabagisme durant la grossesse dans notre pays est une des plus élevées en Europe (tableau 3).

Tableau 3 : Tabac et santé périnatale en Europe : comparaison d'indicateurs importants en fonction de la prévalence du tabagisme selon différents pays.

Pays	% de fumeuses Mortalité		Mortalité Fœtale ¹ (‰)	Poids de naissance		Accouchement prématuré (%)		Mortalité maternelle ²
	Avant la grossesse	Au 3 ^e trimestre		<1500g (%)	1500 à 2499 (%)	<32 SA	<36 SA	
France ⁴	29.9	16.3	3.9	1.0	6.4	1.0	6.1	6.4
Espagne ⁵	22.8	13.0	3.1	1.0	7.4	1.0	6.6	3.1
Royaume-Uni ⁶	14.2	12.3	4.2	1.0	6.0	1.2	6.4	6.1
Allemagne	-	9.0	3.1	1.3	5.7	1.3	7.2	4.2
Finlande	14.7	7.5	2.5	0.6	3.6	0.8	5.0	2.7
Norvège	5.5	3.6	3.0	0.8	3.7	0.9	5.3	4.3
Suède	5.1	3.8	3.7	0.8	3.5	0.9	4.8	3.6

Source: European Perinatal Health report core indicators of the health and care of pregnant women and babies in Europe in 2015, www.europeristat.com. ⁽¹⁾mortalité foetale ≥ 24 semaines de grossesse. ⁽²⁾ mortalité

maternelle pour 100 000 accouchements. ⁽⁴⁾ Selon l'enquête périnatale de 2016 ⁽⁵⁾ Catalogne. ⁽⁶⁾ Angleterre.

I.3. Tabagisme maternel actif et réduction poids de naissance - Tableau 4

Comme décrit ci-dessus, la toxicité de la fumée de tabac entraîne une réduction du développement du fœtus, notamment par l'hypoxie induite par le CO mais aussi par l'atteinte de la fonction du placenta. En effet, les échanges foeto-placentaires qui, par l'apport d'oxygène ou de nutriments et le maintien des échanges O_2/CO_2 , permettent le développement normal du fœtus (29) (30). Outre la diminution de la capacité de transport de l'oxygène, liée à la fixation du CO sur l'hémoglobine, le CO de la fumée de tabac perturbe le métabolisme énergétique placentaire, en agissant sur les chaînes respiratoires mitochondriales (31).

L'hypoxie fœtale est un facteur reconnu de restriction de la croissance fœtale. L'oxygénation des tissus fœtaux, avec des niveaux plus élevés au cours des deuxième et troisième trimestres est essentielle pour une croissance fœtale normale (32) (33). Une récente étude cas-contrôle a révélé une diminution moyenne de 1,1 cm du périmètre crânien chez les nouveau-nés exposés au tabagisme maternel par rapport aux nouveau-nés non exposés. (34).

Le CO, via l'hypoxie qu'il induit, a également des effets délétères, sur le développement du système nerveux avec des conséquences, globalement sous-estimées et variables selon le stade de la grossesse. (35) (36). Ainsi, le risque de petit périmètre crânien (faible versus normal), en relation avec le développement du cerveau, grand consommateur d'oxygène, est particulièrement élevé. (aOR : 5,5 ; IC 95% 1,8-17,3) en cas de tabagisme maternel (37).

Selon nos propres recherches déjà citées (17) nous avons montré, avec la mesure du CO expiré pour objectiver le niveau d'exposition du fœtus au tabac, que la diminution du poids de naissance est d'autant plus importante que le taux de CO expiré maternel est élevé. Ainsi avec un taux compris entre 6 et 10 ppm, la diminution du poids de naissance était en moyenne de 350 g par rapport à celui des mères ayant un CO expiré, que nous avons arbitrairement fixé normal ≤ 5 ppm. La diminution du poids moyen de naissance était 2 fois plus importante (755 g) si le CO expiré maternel était très élevé (≥ 20 ppm). Bernstein et al, 2005, avaient trouvé une corrélation linéaire entre la réduction du poids de naissance

des nouveau-nés et le nombre de cigarettes fumées au troisième trimestre (38). L'hypothèse d'un lien de causalité entre exposition au tabagisme actif et réduction du poids de naissance est renforcée par l'existence d'une relation dose/temporalité/effet (réduction d'environ 27 g par cigarette quotidienne fumée au troisième trimestre (38).

Les résultats de plusieurs études sont en faveur d'un tel lien de causalité entre tabagisme actif maternel et diminution du poids de naissance (39), (40). Le tableau 4 montre la diminution moyenne du poids de naissance liée au tabagisme selon les études.

Reynolds et al., 2019 ont montré que la réduction du poids de naissance était de -332 g en utilisant pour le CO expiré, la valeur seuil de 3 ppm (41).

Tableau 4 : Tabagisme maternel et réduction du poids de naissance (d'après Delcroix M-H, Gomez C, 2022) (42).

Auteurs	Réduction du poids moyen de naissance (g)
Meyer <i>et al.</i> , 2009 (40)	
- 1 à 10 cig/jour	-657 g
- 11 à 20 cig/jour	-677 g
- > 20 cig /jour	-735 g
Gomez C <i>et al.</i> , 2005 (17)	
- eCO *: 6 à 10 ppm	-451 g
- eCO : 11 à 20 ppm	-709 g
- eCO > 20 ppm	-755 g
Al-Sheyab NA <i>et al.</i> , 2016 (43)	
- tabac + chicha	-590 g
- chicha seule	-470 g
Sabra <i>et al.</i> , 2018 (44)	-555 g
Reynolds C.M.E <i>et al.</i> , 2019 (41)	-332 g
- eCO \geq 3 ppm **	
Voigt M <i>et al.</i> , 2009 (45)	
- Âge moyen 20 ans	-252 g
- Âge moyen : 30 ans	-341 g
- Âge moyen 40 ans	-456 g
Ko TJ <i>et al.</i> , 2014 (46)	
- 1 à 10 cig/jour	-160 g
- 11 à 20 cig/jour	-175 g
> 20 cig /jour	-388 g
Berlin I <i>et al.</i> , 2017 (47)	
- 1 à 4 cig/jour	-228 g
- 5 à 9 cig/jour	-251 g
- \geq 10 cig /jour	-262 g
Bergstra A.D <i>et al.</i> , 2021(48)	-266 g
Larsen S <i>et al.</i> , 2018 (49)	-262 g
Report of Surgeon General 2014 (50)	-250 g
Ward <i>et al.</i> , 2007 (51)	
- à 10 cig/jour	-86 g
- 11 à 20 cig/jour	-190 g
- >20 cig /jour	-275 g
Ribot B <i>et al.</i> , 2014 (52)	-178 g
Suzuki K <i>et al.</i> , 2016 (53)	-125 g à -136 g

(*) : expired CO

I.4. Tabagisme maternel actif, petit poids de naissance, retard de croissance intra-utérin-

Tableau 5

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) définit le petit poids de naissance (PPN) comme un poids inférieur à 2500 g. La relation entre le tabagisme prénatal actif, et un risque accru de PPN ou de RCIU, avec un lien de causalité confirmé par une relation dose-réponse est reconnu (54), (55). Le tabagisme maternel, considéré comme l'une des principales causes de PPN ou de RCIU ou de petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG) serait pourtant théoriquement le facteur le plus facile à modifier (56), (57), (58), (44). Le tableau 7 résume les résultats des différentes études montrant le lien fort par ordre décroissant entre tabagisme actif maternel et risque de PPN, de PPAG ou de RCIU.

Concernant le risque de prééclampsie s'il est admis que le tabagisme diminue ce risque de prééclampsie (ORa : 0.67 (06.0-0.75)) (Wei J et al., 2015) (59), (Boujenah J, 2020) (60) il faut faire remarquer que les fumeuses atteintes de prééclampsie ont un risque plus élevé de RCIU (OR :1,85, IC 95% : 1,55-2,20) par rapport aux non-fumeuses atteintes de prééclampsie (61). L'effet paradoxal protecteur apparent du tabagisme vis-à-vis du risque de prééclampsie a été très bien discuté récemment par Jérémy Boujenah (60).

Le nombre limité d'études ayant utilisé un biomarqueur pour évaluer objectivement le niveau d'exposition au tabac peut aussi expliquer une sous-estimation de la réalité (62).

Une étude de cohorte rétrospective australienne publiée en 2020 a montré que le lien entre tabagisme actif maternel et risque de PPAG est également influencé par l'indice de masse corporelle (IMC) : ce sont les fumeuses ayant un IMC ≥ 40 Kg/m² qui présentaient le risque le plus élevé (aOR : 4,51 (2,07-9,83)) (63).

Pour clore ce paragraphe sur les liens entre tabagisme et PPN ou RCIU, il faut noter que la consommation de cannabis, associée au tabac, pendant la grossesse, malheureusement trop souvent perçue, par les femmes enceintes comme un remède plus sûr que les prescriptions médicamenteuses, augmente également le risque de PPN (aOR : 1,8 ; IC 95 % : 1,1 - 3,0) (64), (65), (66), (cf. Tableau 5).

Tableau 5 : Tabagisme maternel actif et petit poids de naissance (PPN) ou retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou petit poids pour l'âge gestationnel (PPAG).

Auteurs	Odd Ratio, (IC à 95 %)
Reynolds M.C.E. et al., 2019 (41)/ PPN* CO expiré ≥ 3 ppm	OR : 6,3 (1,4-27,1)
Knight-Agarwal CR et al., 2020 (63)/PPAG**	aOR : 2,66 (1,42-4,99)
IMC ≤18Kg/m ²	aOR : 3,14 (2,40-4,10)
IMC, 19-24 Kg /m ²	aOR : 1,92 (1,27-2,88)
IMC, 25-29 Kg /m ²	
IMC, 30-34 Kg /m ²	aOR : 2,03 (1,16-3,58)
IMC, 35-39 Kg /m ²	aOR : 2,37 (1,15-4,92)
IMC ≥ 40 Kg /m ²	aOR : 4,51 (2,07-9,83)
Baba S et al., 2012 (67)/PPAG	aOR = 2,76 ; (2,62-2,91)
Wang X et al., 2020 (68)/PPN	aOR : 2,4 (1,8-2,9)
Lamm S.H et al., 2020 (69)/ PPAG	aOR : 2,36 (2,34-2,38)
Dietz PM, 2010 (70) /PPN	aOR : 2,3 (2,3-2,5)
Pereira B. et al., 2017 (71) /PPN	OR : 2.00 (1.77-2.26)
Tong VT et al., 2017 (72) / PPAG	aPR*** : 2.0 (1.9-2.2)
Meyer S et al., 2009 (40) / PPN - 11 à 20 cig./jour	aOR : 2.1 (1.7-2.5)
Quelhas D et al., 2018 (73)/ PPN - Risque moyen - 1 à 10 cig. /jour - > 10 cig. /jour	aOR 1,95 (1,76-2,16) aOR 1,69 (1,59-1,79) aOR 2,53 (2,31-2,78)
Voigt M et al., 2006 (74) / PPAG - 1 à 5 cig. /jour - >21 cig./jour	OR : 1,72 (1,71-1,73) OR : 3.50 (3.15-3.51)
Baba S et al., 2013 (75)/ PPAG -Tabagisme en début de grossesse seulement -Tabagisme durant toute la grossesse	aOR : 1,26 (1,09-1,46) aOR : 2,55 (2,43-2,67)
Ward C et al., 2007 (51)/ PPN *	OR : 1,92 (1,60-2,29)
Newman M.G, et al.,2001 (61)/PPN* -Fumeuses avec prééclampsie.	OR : 1,85 (1,55-2,20)
Inoue S et al., 2017 (76) / PPN Tabagisme maternel et paternel	aOR : 1,64 (1,18-2,27)
Blatt K et al., 2015 (77)/RCIU - Arrêt après premier trimestre RCIU<10 ^{ème} - Arrêt après premier trimestre RCIU<5 ^{ème} - Arrêt après deuxième trimestre RCIU<10 ^{ème}	aOR : 1,19(1,13-1,24) aOR : 1,25(1,17-1,33) aOR : 1,37 (1,57-1,78)
- Arrêt après deuxième trimestre RCIU<5 ^{ème} - Tabagisme pendant toute la grossesse RCIU <10 ^{ème} - Tabagisme pendant toute la grossesse RCIU <5 ^{ème}	aOR : 1,83 (1,68-1,99) aOR : 2,26 (2,22-2,31) aOR : 2,44 (2,37-2,51)

*Petit poids à la naissance ;

aPR*** : prévalence Ratio ajusté ; IMC : indice de masse corporelle ; OR : Odd Ratio ; aOR : Odd Ratio Ajusté

I.5. Tabagisme maternel actif et accouchement prématuré -Tableau 6

L'augmentation du risque, avec une relation dose-effet, entre l'accouchement prématuré (AP) et le tabagisme maternel, est observée depuis plusieurs décennies (tableau 8).

Une méta-analyse publiée en 2000, incluant 20 études prospectives, avait déjà parfaitement montré la relation dose-effet entre tabagisme actif maternel et le risque d'AP : augmentation du risque de 27% : OR : 1,27 (95% CI, 1,21-1,33) (Shah NR. Et al. 2000) (78). La relation dose-effet est un argument fort en faveur d'un rôle causal du tabagisme dans la naissance prématurée : pour un tabagisme léger, 1 à 10 cigarettes/jour, OR : 1,25 (1,12-1,38), pour un tabagisme modéré (11 à 20 cigarettes/jour), OR : 1,38 (1,23-1,55) et un tabagisme intensif (> 20 cig/jour) OR : 1,31 (1,19-1,45). Dans une étude publiée en 2001, portant sur 1 413 811 nouveau-nés suédois, la relation dose-effet entre tabagisme maternel et prématurité a également été confirmée : OR 1,39 (IC 95 % : 1,37-1,41) pour 1 à 9 cigarettes/jour et OR : 1,65 (IC 95 % : 1,62-1,68) pour ≥ 10 cigarettes/jour (Källen K et al., 2001) (79).

Les arguments permettant de déduire un lien de causalité avec le tabagisme sont les relations de préexistence, stabilité, effet dose et effet durée. Ces arguments se retrouvent dans les études résumées dans le tableau 8 avec ajustement de l'Odd Ratio sur les autres facteurs de risque d'accouchement prématuré.

Certains génotypes (génotypes CYP1A1 et GSTT1) interagissent avec le tabagisme pour modifier le risque d'accouchement prématuré (Tsai HJ et autres, 2008 (80)). Le risque d'accouchement prématuré en cas de tabagisme maternel, est augmenté de 60 % (OR = 1,6 ; IC 95 % : 1,1-2,2), par rapport aux mères non fumeuses présentant des génotypes à faible risque, (génotypes CYP1A1 [Aa/aa] et GSTT1). Par contre, le tabagisme maternel a multiplié par environ 6 ou 8 le risque d'AP chez les femmes présentant un risque génotypique (génotypes CYP1A1 et GSTT1 ; OR = 5,8 ; IC à 95% : 2,0-21,1) et (OR = 8,3 ; IC à 95% : 2,7-30,6) dans certains sous-groupes (Tsai HJ et autres, 2008 (80)).

Une étude de cohorte rétrospective, publiée en 2016 portant sur 913.757 nouveau-nés vivants entre 20 et 42 semaines, a évalué le risque d'AP en fonction de la durée du tabagisme maternel : les fumeuses au deuxième trimestre ou tout au long de la grossesse, avaient, par rapport aux non-fumeuses, respectivement un risque accru de 21% (aOR : 1,21 ; IC 95% : 1,19 -1,24) et 70% (aOR : 1,70 ; IC 95% : 1,60-1,80, OR ajusté pour ethnie, éducation, protection sociale, statut marital et parité) Moore E et al., 2016 (81).

Le risque de prématurité est très élevé, multiplié par 15, lorsque l'accouchement est associé à une chorioamniotite histologique (OR = 15,6 ; IC à 95 % : 4,1-76,7), or, celle-ci est due au fait que les femmes fumeuses présentent une vaginose bactérienne et/ou une rupture prématurée des

membranes (RPM) beaucoup plus souvent que les non-fumeuses. (Brotman R M, et al., 2014) (82), (Ryckman et al., 2009) (83). Les augmentations du risque d'AP en lien avec le tabagisme actif sont résumées dans le tableau 6.

Tableau 6 : Tabagisme maternel actif et accouchement prématuré (AP)

Auteurs	OR* ou aOR** ou aPR**** (IC 95 %)
Tsai HJ et autres, 2008 (80) - Génotypes à faible risque du CYP 1 A1/ GSTT1 - Génotypes CYP 1A1/GSTT1 à haut risque	OR : 1.6 (1.1-2.2) OR : 5,8 (2,0-21,1)
Burguet A. et al., 2004 (84)	aOR : 1,7(1,3-2,2)
Wang X et al, 2020 (68)	aOR : 1,6 (1,2-2,0)
Källén K et al., 2001 (79) 1 à 9 cig./jour - ≥ 10 cig./jour	OR : 1,39 (1,37-1,41) OR : 1,65 (1,62-1,68)
Soneji S et al. ,2019 (85) Arrêt du tabagisme au 1 ^{er} trimestre - 1 à 9 cigarettes/jour - 10 à 19 cigarettes/jour - ≥20 cig/jour Arrêt du tabac au 2 ^{ème} trimestre : - 1 à 9 cig. /jour - 10 à 19 cig. /jour - ≥20 cig/jour	OR : 1.16 (1.14-1.17) OR : 1,24 (1,22-1,26) OR : 1,30 (1,28-1,33) OR:1,42 (1,39-1,44) OR : 1,50 (1,46-1,53) OR: 1,58 (1,53-1,63)
Lawder R et al., 2019 (86)	aOR : 1,41 (1,37-1,44)
Moore E et al., 2016 (81) -tabac jusqu'au 2 ^{ème} trimestre -tabac durant toute la grossesse	aOR : 1,21 (1,19-1,24) aOR : 1,70 (1,60-1,80)
Baba S. et al., 2012 (67)	aOR : 1,30 (1,25-1,36)
Shah NR. Et al. 2000(87) - 1 à 10 cig/jour - 11 à 20 cig/jour - > 20 cig/jour	OR : 1,27 (1,21-1,33) OR : 1,25 (1,12-1,38) OR : 1,38 (1,23-1,55) OR : 1,31 (1,19-1,45)
Diguisto C et al., 2020 (88)	aOR : 1,21 (1,19-1,24)

(*) : OR : Odd Ratio ; (**) : aOR : Odd Ratio ajusté ; (****) aPR : ratio de prévalence ajusté

I.6. Tabagisme maternel passif et réduction du poids de naissance -Tableau 7

Dans notre étude publiée en 2005 (17) nous avons noté, avec la mesure objective du CO expiré paternel, à l'accouchement que l'impact du tabagisme passif sur la réduction du poids de naissance était important et proportionnel au niveau d'exposition au tabagisme paternel. Ces résultats très significatifs confirment la relation dose-effet précédemment évoquée pour le tabagisme actif maternel et que l'impact de l'exposition au tabagisme passif devrait être mieux exploré.

Une étude publiée en 2020, a montré que le tabagisme passif maternel, lié à la présence à la maison d'un conjoint fumeur, double le risque de faible poids à la naissance (OR : 2,17 ; 95% CI : 1,09-4,33) et triple même ce risque en cas d'association à une forte pollution atmosphérique extérieure (OR : 3,45 ; 95% CI : 1,27-9,39)(89). Ces résultats montrent la nécessité d'obtenir des informations sur le tabagisme des deux parents pour évaluer l'effet négatif réel du tabagisme passif pendant la grossesse. (90).

Tableau 7 : Tabagisme maternel passif et réduction du poids de naissance (RPN) ou petit de naissance (PPN).

Auteurs	RPN*/PPN** g)
Lu C. et al., 2020 /PPN**(89) - Seul le tabagisme passif seul - Tabagisme passif + pollution extérieure	aOR : 2,17 (1,09-4,33) aOR : 3,45 (1,27-9,39)
Norsa'adah B, Salinah O, 2014 (91) - RPN - PPN	-153 g aOR : 2,60 (1,60-4,16)
Gomez C et al.,2005 (17)/RPN* - CO expiré paternel : 6 à 10 ppm***. - CO expiré paternel : 11 à 20 ppm - CO expiré paternel : > 20 ppm	-62 g -237 g -356 g
Ribot B et al., 2014 / RPN. (52)	-129 g
Pereira B., Miguez MC, et al., 2020 (71) /RPN	-105 g
Ward C et al., 2007 (51) - Réduction du poids de naissance	-36 g (5-67 g)
Leonardi-Bee J <i>et al.</i> , 2008 (92) • réduction du poids de naissance petit poids à la naissance	-33 g (16-51 g) OR : 1,32 (1,07-1,63)

RPN* : Réduction du poids à la naissance PPN** : Petit poids à la naissance < 2500 g ;
*** ppm : particules par million

I.7. Tabagisme maternel passif et accouchement prématuré - Tableau 8

La relation dose-dépendante entre tabagisme passif et accouchement prématuré a été bien confirmée.

Les différentes publications résumées dans le tableau 8, ont montré la nocivité du tabagisme passif sur le risque d'accouchement prématuré. Ce risque est particulièrement élevé lorsque l'importance du tabagisme passif est évaluée de façon objective, par exemple par le dosage de nicotine dans les cheveux maternels (risque multiplié par 6 si la concentration de nicotine dans les cheveux est $\geq 4,0 \mu\text{g/g}$). Le risque d'accouchement prématuré est également très élevé, risque multiplié par 4 lorsque le conjoint fume plus de 20 cigarettes par jour (93).

Tableau 8 : Tabagisme passif et accouchement prématuré (AP)

Auteurs	aOR ou OR (IC 95%) ou RR
Jaakkola JJ et al, 2001 (94) -concentration de nicotine dans les cheveux $\geq 4,0 \mu\text{g/g}$	aOR : 6.12 (1.31-28.70)
Rajia R et al., 2020 (93) (conjoint > 20 cig/jour)	aOR* : 4.03 (1.2 -13.5)
Qiu J et al., 2014 (95) -accouchement très prématuré <32 SA**	OR : 1,98 (1,41-2,76)
Cui H et al., 2016 (96)	aOR* : 1.20 (1.07-1.34)
Leonardi Bee J et al. , 2008 (92)	OR : 1,18 (1,03-1,35)

(*) aOR : Odds Ratio ajusté

(**) SA: semaines d'aménorrhée

I.8. Bénéfices des mesures d'arrêt durant la grossesse

Une méta-analyse de la Cochrane Library publiée en 2009 a montré que différentes interventions individuelles visant à réduire le tabagisme pendant la grossesse (72 essais entre 1975 et 2008 impliquant 25 000 femmes) réduisaient de 6% (RR= 0,94 ; IC 95% : 0,93-096) le risque de petit poids de naissance et de 14% (RR=0,86 ; IC 95% : 0,74-0,98), celui d'accouchement prématuré (Lumley J et al, 2009) (97). Les études publiées après cette méta-analyse ont confirmé les avantages de l'arrêt du tabac, même au troisième trimestre, pour réduire le risque de PPAG ou de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et d'accouchement prématuré (AP), (McCowan LME et al., 2009) (98). Baba et al. 2012 (43) ont démontré une plus grande efficacité des interventions intenses de sevrage tabagique, avec une réduction de 19% du risque de faible poids de naissance (RR=0,81, IC 95% : 0,69-0,96) et une réduction de 16% du risque d'accouchement prématuré (RR= 0,84, 95% : 0,71-0,99). Si les mères arrêtent de fumer avant la fin du premier trimestre de la grossesse, le poids de naissance est le même que celui des enfants de mères non-fumeuses. Si les mères continuent à fumer pendant toute la grossesse, le poids de naissance est réduit en fonction du niveau et de la durée du tabagisme (Moore E et al., 2016) (99). Conchita Delcroix-Gomez a aussi confirmé ces faits probants dans son article Tobacco during pregnancy : does early cessation influence IUGR rates ? » à paraître prochainement dans la revue américaine Tobacco Induced Diseases. Le dernier rapport du Surgeon General (2020) Smoking cessation de l'USDHHS a bien confirmé qu'arrêter de fumer avant ou en début de grossesse diminuait le risque de PPAG comparativement au tabagisme poursuivi durant toute la grossesse.

En plus de son impact délétère spécifique (cf. tableau 7), le tabagisme du conjoint augmente considérablement le risque pour la mère de continuer à fumer, jusqu'à près de 9 fois plus (OR 8,70 ; IC 95% 7,39-10,20) (Schneider S et al., 2010) (100). Aussi, les programmes d'aide au sevrage tabagique devraient-ils inclure une prise en charge des pères fumeurs en même temps que celle des mères (Siu AL et al., 2015) (101). L'engagement des professionnels de la périnatalité à aider les femmes fumeuses, enceintes ou désireuses d'avoir une grossesse, à arrêter de fumer devrait apparaître comme un élément clé pour améliorer rapidement le service médical rendu des soins périnataux (Yan J, et al., 2015)(102).

L'arrêt du tabac, avant le troisième trimestre, supprime ou réduit le risque de morbidité néonatale PPN ou PPAG ou RCIU et ou AP (Yan J, et al., 2015) (102). Les grands bénéfices pour l'enfant à naître de l'arrêt de son exposition au tabagisme maternel, actif ou passif, justifient que toutes les interventions efficaces soient mobilisées pour promouvoir l'arrêt du tabac, le plus tôt possible et tout au long de la grossesse (Räsänen S et al., 2014)(103), (Faber T et al., 2017) (104).

Cette mobilisation des professionnels de la périnatalité, en particulier des sages-femmes pour stopper l'exposition des enfants à naître à la fumée de tabac, apparaît d'autant plus nécessaire que

les effets négatifs de la poursuite de cette exposition ont été et restent sous-estimés. En effet, un pourcentage important de femmes continuent de fumer sans le révéler au clinicien ce qui induit des défauts de prise en charge (Reynolds CME et al., 2018) (23) et des biais dans les résultats (Shipton D et al., 2009) (105).

Il faut rappeler ici que parmi les facteurs de poursuite du tabagisme de la mère, c'est la poursuite de celui du père ou la co-consommation tabac/ cannabis (ratio de prévalence ajusté) qui entraîne la diminution du poids de naissance la plus élevée (-590 g) (44).

Cette diminution très importante est en effet près de deux fois plus élevée que celle observée pour les femmes fumant ≥ 10 cigarettes/ jours (47). Ces résultats justifient une information claire, objective et non culpabilisante, des mères fumeuses. Celle-ci peut être délivrée idéalement par la mesure du CO expiré en consultation prénatale. Son résultat peut être facilement renseigné dans le dossier ou sur l'ordonnance en utilisant d'une part le tampon traceur que nous avons fabriqué et remettons à chacun des participants à nos formations (reproduit ci-dessous (Figure 10)).

Figure 10 : Tampon traceur, mesure du monoxyde de carbone (CO)

Information des risques liés au tabac en gynéco-obstétrique
Date |_|_|_|_| Information donnée oui non
Mesure du monoxyde de carbone (CO) |_|_|_| ppm
Copyright APPRI Maternité sans tabac w.w.w.appri.fr

I.9. Bénéfices des mesures de contrôle du tabac

Plusieurs études sur les politiques de lutte contre le tabagisme, augmentation des taxes, lois et réglementations interdisant de fumer ou concernant l'air sans fumée, ont montré qu'elles étaient efficaces, avec notamment un effet significatif sur la réduction du tabagisme maternel (106), (107).

En Écosse, la mise en œuvre de lois nationales sur l'air sans fumée a eu aussi un effet sur la réduction de la prévalence du tabagisme prénatal et des accouchements prématurés (108).

Au Québec, l'interdiction de fumer dans les lieux publics a été associée à une réduction significative du taux de prématurité entre 2003 et 2010 (91).

En Irlande, une étude a montré une diminution de 25 % du taux de prématurité (OR : 0,75 ; IC 95 % : 0,59-0,96) après l'adoption de la législation (2003-2005) interdisant de fumer dans les lieux publics (110).

En Belgique, le taux de prématurité a diminué de 3,13 % (IC 95 % : 1,78-4,37) après l'interdiction de fumer dans les restaurants en 2007 et de 2,65 % (IC 95 % : 0,13-5,11) après l'interdiction de fumer dans les bars en 2010 (111).

Aux États-Unis au cours de la période 2000-2005, des données provenant de 225 445 femmes de 29 États plus la ville de New York ont montré qu'une augmentation de 1,00 \$ des taxes et que l'interdiction de fumer dans les lieux publics avait fait augmenter significativement le nombre d'arrêts du tabagisme au cours du troisième trimestre de la grossesse de 4 à 5 % après ajustement pour les autres covariables (106).

Conscient de l'intérêt pour les femmes enceintes fumeuses d'être sensibilisées par des messages informatifs et attractifs, l'APPRI Maternité Sans tabac a développé et diffusé en partenariat avec Family Service un plan de communication à destination des quelques 600 000 mamans qui reçoivent chaque année la Boîte Rose et les guides happy baby les figures 10 à 12 reproduisent en format vignette la série d'affiches créées pour soutenir la démarche grossesse sans tabac et la Charte Maternité Sans tabac.

Figure 11 : Le tabagisme passif



Figure 12 : visuel formations conférences, outils de prévention



Se préoccuper des addictions pendant la grossesse

Préserver la santé
des futures mamans
et des enfants à naître

formations conférences

expertise
outils de
prévention



Figure 13 : Affiche le Monoxyde de carbone

APPRI
Maternité
sans
tabac

Association Française des
Sages-Femmes
Tabacologues

Lorsque vous êtes enceinte, le **MONOXYDE DE CARBONE**
présent dans la fumée d'une cigarette
prive votre bébé de l'oxygène nécessaire à son développement.

La fumée d'une cigarette roulée
produit **2 FOIS PLUS**
DE MONOXYDE DE CARBONE

La fumée d'un joint
produit **ENTRE 3 ET 6 FOIS PLUS**
DE MONOXYDE DE CARBONE

La fumée d'un narguilé au tabac
produit **30 FOIS PLUS**
DE MONOXYDE DE CARBONE

La fumée d'un narguilé au cannabis
produit **60 FOIS PLUS**
DE MONOXYDE DE CARBONE

**Ce que vous fumez
nuît gravement à
la santé de votre bébé***

Des questions ? Rendez-vous sur
enceintesans tabac.com

LA LIQÛE | l'essentiel | santé facile service | République Française | Ministère de la Santé et de la Prévention

Charte

Maternité sans tabac

- 1 - **Sensibiliser tous les personnels de la périnatalité** sur l'importance de la prévention et la prise en charge du tabagisme parental pour améliorer la qualité des soins.
- 2 - **Inform**er systématiquement dès la déclaration de grossesse et lors de la surveillance prénatale sur les possibilités de prévention et de prise en charge du tabagisme actif ou passif.
- 3 - **Populariser la mesure du monoxyde de carbone (CO)** dans l'air expiré pour toutes les femmes enceintes ou qui consultent pour stérilité et les futurs pères en mettant à disposition de tout professionnel qui le souhaite un analyseur de CO.
- 4 - **Evaluer l'impact du tabagisme** sur les critères de qualité des soins périnataux de façon systématique et objective :
 - Mesure du CO expiré au moins une fois à l'examen d'entrée lors de l'accouchement pour toutes les femmes.
 - Suivi du taux d'arrêt du tabagisme pendant la grossesse (nombre et pourcentage de femmes fumeuses, avant la grossesse et à l'accouchement).
- 5 - **Définir un plan stratégique d'actions** applicables par toute maternité :
 - Redéfinir le projet de service et de soins en intégrant la problématique « tabac ».
 - Organiser un plan spécifique de formation pour les personnels concernés.
- 6 - **Prendre en charge médicalement** en hospitalisation et en ambulatoire toute femme fumeuse présentant ou non une pathologie obstétricale (mesure du CO expiré, traitements nicotiniques substitutifs à la disposition des femmes enceintes notamment).
- 7 - **Appliquer le décret du 15 novembre 2006 concernant l'interdiction de fumer dans les établissements de santé, et favoriser la prévention du tabagisme passif**, adapter une signalétique spécifique : panneaux, affiches, livrets.
- 8 - **Promouvoir l'éducation à la santé et l'allaitement maternel** lors des séances de préparation à la naissance en intégrant la prévention du tabagisme passif.
- 9 - **Former les personnels volontaires** à la prévention et la prise en charge du tabagisme actif et passif pendant la grossesse et l'allaitement.
- 10 - **Encourager l'exemplarité des professionnels de la périnatalité** et les convaincre de leur rôle primordial pour une « Maternité sans tabac ».

le Directeur

le Chef de service
gynéco/obst

la Sage-femme
cadre supérieur

la Sage-femme
tabacologue

le Pr. Michel Delcroix
resp. Maternité sans tabac



Association Nationale des
Sages-Femmes
Tabacologues



MINISTRE DE LA SANTÉ
ET DES SOLIDARITÉS

Figure 14 : Charte Maternité sans tabac

Chapitre II. Impact du monoxyde de carbone expiré sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte – Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes T-CAFE

II.1. Introduction

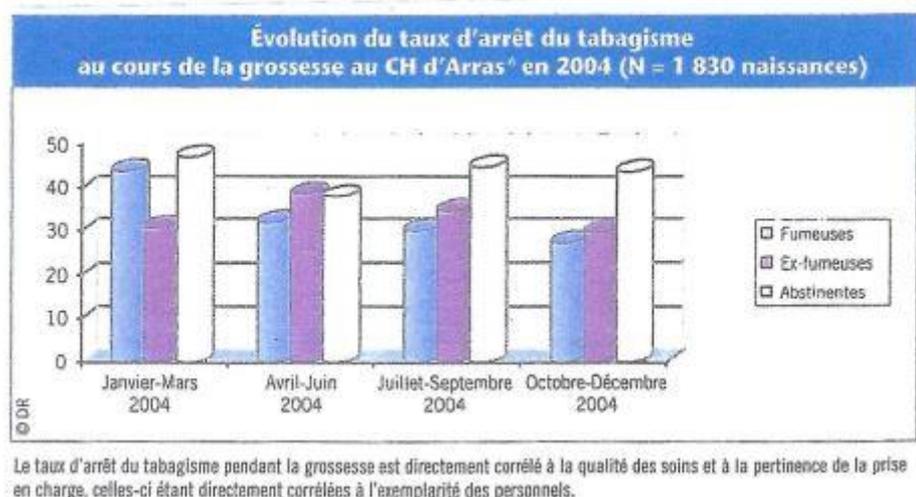
La France est le pays d'Europe où la prévalence des femmes enceintes fumeuses est la plus élevée (35,9 % avant la grossesse et au 3ème trimestre 21,8% en 2008). Dans notre pays parmi les fumeuses de début de grossesse avec les soins habituels, seulement 30% arrivent à s'arrêter en cours de grossesse.

Le tabagisme maternel pendant la grossesse est un facteur de risque clairement identifié pour le déroulement de la grossesse et pour l'enfant à naître. La mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré en consultation de suivi de grossesse fait partie des recommandations de la conférence de consensus « Grossesse et Tabac » (ANAES, octobre 2004) et du rapport parlementaire sur le tabagisme de J-L Touraine et D. Jacquat (févr. 2012). Cependant cette recommandation n'est pas entrée dans la pratique courante. La recherche vise à justifier l'intérêt clinique de cette recommandation en démontrant l'impact positif de la mesure du CO expiré sur le taux d'arrêt pendant la grossesse.

II.1.1. L'hypothèse de notre recherche TCAFE (cf. annexe1)

L'hypothèse de notre recherche est que la prise de conscience par la femme enceinte fumeuse d'une diminution de l'oxygénation de son enfant à naître en relation avec son intoxication au CO liée à la fumée de tabac va l'aider à diminuer ou à arrêter son exposition à celle-ci. En effet, selon notre longue expérience antérieure, il nous est apparu que la mesure du CO expiré avait un effet déterminant pour faire prendre conscience, en temps réel, de la grande nocivité du tabagisme, actif ou passif, et que cette prise de conscience permettait d'augmenter la chance d'arrêter la cigarette ou d'éviter l'exposition au tabagisme passif. Dans une étude publiée en 2005, Conchita Gomez avait déjà observé chez 920 femmes enceintes fumeuses ayant bénéficié de la mesure du CO expiré, un taux d'arrêt moyen du tabac de 31.4% durant la grossesse (Gomez C, Maternité sans tabac,2005) (112) et figure 11. Cette figure montre bien au cours de l'évolution du calendrier que le taux de femmes enceintes fumeuses FEF quit devient supérieur au taux des FEF no quit.

Figure 15 : Evolution du taux d'arrêt du tabagisme au CH d'Arras en 2004 (N=1830 naissances)



Cependant ces résultats prometteurs n'ayant pas été obtenus dans le cadre d'une étude scientifique remplissant toutes les conditions nécessaires pour les rendre irréfutables, il était nécessaire de réaliser une recherche clinique avec une méthodologie rigoureuse.

C'est pourquoi notre hypothèse était que la mesure du CO expiré (Cf. Figure 7), avec explication du résultat et des bénéfices de l'arrêt de l'exposition à la fumée de tabac (Cf. annexe 1 quart) permettrait d'augmenter significativement le taux d'arrêt du tabagisme en cours de grossesse, et le poids de naissance.

II.1.2. Objectifs

II.1.2.1. Objectif principal

L'étude TCAFE (Tabac, Conduites Addictives, Femmes Enceintes a désigné globalement le programme de recherche engagé depuis 2016 sous la direction des Professeurs Yves Aubard, Tristan Gauthier, Pierre Marquet. L'objectif principal était de comparer le taux d'arrêt du tabagisme maternel, actif et passif, évalué à l'accouchement, entre deux types de prise en charge administrés avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhées (SA) : a) stratégie combinant mesure du CO expiré maternel avec explication du résultat ; b) soins habituels avec conseil minimal classique d'arrêt du

tabac sans mesure du CO expiré. Pour le dire autrement, l'objectif principal de la recherche était d'évaluer l'impact sur le taux d'arrêt du tabagisme maternel d'une stratégie, combinant mesure du CO expiré maternel (Cf. Figure 4,5 et 6) avec restitution et explication du résultat (Cf. Figure 7) au cours de chaque consultation de suivi de grossesse avant la 24^e semaine d'aménorrhée (SA) (groupe expérimental) par rapport à la prise en charge habituelle (groupe contrôle).

II.1.2.2. Objectifs secondaires

Le premier objectif secondaire était d'évaluer l'impact de cette stratégie sur l'exposition maternelle, (CO expiré en ppm) et fœtale (taux de carboxyhémoglobine : HbCO fœtale).

Le deuxième objectif secondaire était d'explorer l'influence des conditions socio-économiques évaluées par le score EPICES chez les femmes enceintes fumeuses.

Le troisième objectif secondaire était de déterminer l'impact positif de la mesure du CO expiré concernant l'exposition au tabagisme actif ou passif sur le poids de naissance et le périmètre crânien.

Le quatrième objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la mesure du CO expiré chez FEF sur la durée de la grossesse et le risque d'accouchement prématuré (< 37 SA).

Le cinquième objectif secondaire était d'évaluer l'impact de la mesure du CO expiré chez les FEF sur le taux d'intention d'allaiter en salle de naissance.

II.1.3. Méthode

Il s'agissait d'un essai clinique comparatif randomisé, en deux bras parallèles (avec/ sans mesure du CO expiré) ayant prévu initialement d'inclure 600 femmes enceintes fumeuses (FEF) lors de leur consultation de grossesse (au plus tard à la 24^e SA) et 50 patientes enceintes strictement non-fumeuses (FEnF).

II.1.3.1. Schéma de l'étude

Cette étude est interventionnelle à risque et contrainte minimale (catégorie 2) et monocentrique

- Essai clinique comparatif, randomisé, en deux bras parallèles (expérimental vs. prise en charge habituelle) .

- Inclusion de 600 femmes enceintes fumeuses lors de leur première consultation de grossesse (au plus tard, à la 24^e SA) et 50 patientes enceintes « strictement non fumeuses » (cf. critères

de recrutement).

- Une randomisation a permis de constituer 2 groupes parmi les 600 patientes fumeuses : (i) bras expérimental : mesure du CO + restitution et commentaire du résultat lors de la consultation ; (ii) groupe contrôle : prise en charge habituelle.

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

L'exploration des objectifs secondaires toxicologiques (objectifs 1a et 1d, 2a et 2d, 3a et 3d, et 4) nécessitera la constitution d'une collection biologique et sera conditionnée à l'obtention des financements nécessaires à la réalisation des analyses.

Tableau 9 : Schéma de l'étude de la pré-inclusion à l'accouchement

	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.1.3.2. Taille de l'étude :

Pour vérifier l'hypothèse selon laquelle l'intervention (mesure du CO expiré avec restitution du résultat et explication de celui-ci en lien avec la qualité d'oxygénation du bébé) versus groupe soins habituels, augmente significativement le taux d'arrêt à 33% dans le groupe expérimental versus 22% dans le groupe contrôle. Des données préliminaires avaient en effet, permis d'observer à l'HME du CHU de Limoges un taux d'arrêt en cours de grossesse de 22%. Ayant considéré un risque

alpha de 5% et un risque bêta de 20% le nombre nécessaire de patientes fumeuses avait donc été estimé à 255 femmes enceintes fumeuses évaluables dans chaque groupe.

Pour prendre en compte une proportion de 20% de patientes non évaluables, il avait été calculé qu'il était nécessaire de recruter pour l'étude 600 femmes enceintes fumeuses (FEF). D'autre part, il avait été prévu de recruter parallèlement 50 patientes enceintes strictement non-fumeuses (FEnF) pour constituer le groupe témoin indemne de toute exposition à la fumée de tabac. Ce groupe de témoins non-fumeuses était particulièrement important pour la réalisation des objectifs secondaires toxicologiques en particulier les dosages de Cadmium, support de l'étude ancillaire et pour la thèse de mon épouse, C.DELCROIX-GOMEZ.

II.1.3.3. Critères de jugement

II.1.3.3.1. Critère de jugement principal

Le critère principal était le taux d'arrêt du tabagisme à l'accouchement. Le sevrage tabagique étant défini à l'accouchement par un taux de CO expiré à l'accouchement < 3 ppm et l'interrogatoire confirmant avoir que la femme enceinte déclare « avoir arrêté de fumer durant la grossesse » (mois de l'arrêt étant précisé).

II.1.3.3.2. Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient des critères d'exposition maternelle, (CO expiré en ppm), taux d'HbCO fœtale et des critères cliniques, poids de naissance, âge gestationnel et des critères toxicologiques HbCO et dosage du cadmium qui font l'objet de la thèse de Conchita Delcroix-Gomez, Ecole doctorale de Limoges, 2022.

II.1.3.3.3. Critères d'inclusion

Le schéma de la recherche était de type interventionnel à risque et contrainte minimales sur le seul centre du CHU de Limoges. Il s'agissait de réaliser un essai clinique comparatif, randomisé, en deux bras parallèles mesure du CO expiré versus prise en charge habituelle.

L'étude prévoyait initialement l'inclusion de 600 femmes enceintes fumeuses (FEF) lors de leur première consultation de grossesse (au plus tard, à la 24^{ème} SA) et 50 patientes enceintes « strictement non-fumeuses » avec randomisation permettant de constituer 2 groupes.

FEF groupe expérimental, comportant la mesure du CO expiré avec restitution et commentaire du résultat lors de la consultation ; FEF groupe contrôle : comportant la prise en charge habituelle.

Les objectifs secondaires toxicologiques nécessitaient la constitution d'une collection biologique et étaient conditionnés à l'obtention de financements complémentaires, nécessaires pour la réalisation des dosages.

Les critères d'inclusion pour le groupe des femmes enceintes fumeuses FEF étaient les suivants : déclarer être fumeuse (au moins une cigarette par jour), être âgée d'au moins 18 ans, consulter à l'HME du CHU de Limoges avant la 24^e SA, désirer être suivie pour toute sa grossesse et accoucher à l'HME, accepter de participer à l'étude, être affiliée à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

Les critères d'inclusion pour le groupe des femmes enceintes strictement non-fumeuses (N=30) étaient les suivants : déclarer ne pas être fumeuse (être totalement sevrée depuis plus d'un an et avoir fumé moins de 100 cigarettes vie entière), n'être pas exposée à la fumée de tabac au domicile familial (partenaire, autre(s) membre(s) de la famille non-fumeur(s)) ou en milieu professionnel ; avoir un taux de CO expiré < 3 ppm, être âgée d'au moins 18 ans, consulter à l'HME du CHU de Limoges avant la 24^e SA, désirer y être suivie pour toute sa grossesse et y accoucher, accepter de participer à l'étude, être affiliée à ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale ; enfin, ne pas présenter de pathologie médicale connue à savoir l'existence d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'un hypothyroïdie.

II.1.3.4. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion pour l'étude étaient les suivants : femmes présentant certains critères sociaux ou juridiques à savoir : tutelle, curatelle, sauvegarde de justice, incapacité de comprendre les objectifs de l'étude et les contraintes du protocole.

De plus, pour le groupe des femmes enceintes strictement non-fumeuses, il y avait trois critères médicaux supplémentaires à savoir ne pas être porteuse d'une hypertension artérielle, d'un diabète ou d'une hypothyroïdie.

II.1.3.5. 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,
- le 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 a été celui de la dernière visite avant l'accouchement.

Tableau 10 : 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.1.4. Procédures de la recherche

Les procédures de la recherche avaient prévu pour l'exploration de l'objectif principal et des objectifs secondaires de s'appuyer sur le recueil des données cliniques habituellement obtenues lors des consultations de suivi de grossesse ou à l'accouchement et des résultats des mesures du CO expiré pour les femmes fumeuses appartenant au groupe interventionnel mesure CO expiré.

Les procédures ont été explicitées dans la lettre d'information expliquant l'étude TCAFE et remise à chaque patiente incluse (cf. annexe 1 bis : 4p).

II.1.4.1. Exploration des objectifs secondaires toxicologiques

L'exploration des objectifs secondaires toxicologiques avait prévu de s'appuyer sur la constitution d'une collection biologique à partir des prélèvements réalisés à l'accouchement : sang maternel (3 à 5 ml), sang de cordon (3 à 5 ml), fragment de placenta (1 cm x 1 cm x 1 cm), comportant de l'amnios et du chorion. Pour la constitution de la collection biologique l'obtention du consentement de chaque patiente, le jour de son accouchement, était requise (cf. annexe 1 ter :1 p).

II.1.5. Convention MILDECA/CHU de Limoges/TCAFE et cigarette électronique

La convention de recherche e-Cig TCAFE signée en mai 2017 entre le CHU de Limoges et la MILDECA s'appuyait sur le préambule suivant : « le CHU de Limoges souhaite étudier les conséquences de l'utilisation notamment en termes d'efficacité et de sécurité d'usage de l'e cigarette par les femmes enceintes fumeuses. Cette étude sera faite sous la responsabilité du Pr Delcroix, le Dr Gilles LECOQ du Pr Aubard et du Pr Gauthier.

C'est en effet, en raison de mes contacts avec le Dr Nicolas PRISSE, Président de la MILDECA que j'avais pu contribuer à l'élaboration de la convention établie par la Dre Florence BOSSELUT et signée entre la MILDECA et le CHU de Limoges. Cette convention, définissant le cadre de la recherche TCAFE, a permis d'obtenir l'octroi par la MILDECA d'une subvention de 30 000€. C'est ce financement qui a facilité le démarrage de l'étude TCAFE. A partir de mars 2019, Mr Loïc MARAIS, ayant succédé à Florence BOSSELUT, a assuré la poursuite du suivi de la recherche TCAFE au niveau organisationnel et administratif. Le détail des comptes rendus des réunions du comité de pilotage TCAFE des 24 juin 2019, 1er octobre 2019, 9 décembre 2019, 10 février 2020, 29 juin 2020, 15 décembre 2020 figure dans les annexes.

Cette convention avait pour objectif, non seulement de faciliter le démarrage de l'étude TCAFE, mais aussi de fournir des données toxicologiques relative à l'utilisation de la e-cigarette par certaines femmes enceintes. Malheureusement cet objectif n'a pas pu être concrétisé. En définitive,

l'élaboration de cette recherche ambitieuse et sa mise en œuvre ont nécessité près de 3 ans de démarche, et de multiples déplacements au CHU de Limoges notamment pour participer aux réunions, organisées initialement de mi 2016 à fin 2018 par la Dre Florence BOSSELUT, Cheffe de projet à la Direction du CHU de Limoges. Puisque jusqu'à présent aucune étude scientifique n'avait démontré de manière irréfutable, que la mesure du CO expiré influençait favorablement l'abstinence tabagique, il était impératif de réaliser une recherche interventionnelle, irréprochable sur le plan méthodologique. C'était la finalité première de l'étude TCAFE avec pour objectif principal d'évaluer l'impact du CO expiré sur le taux d'arrêt durant la grossesse.

En effet, bien que la mesure du CO expiré en consultation de suivi de grossesse ou à l'accouchement fasse partie des recommandations de la conférence de consensus « Grossesse et tabac » (ANAES, oct. 2004)(1) ou du rapport parlementaire sur le tabagisme de Jean-Louis TOURAINE et de Denis JACQUET (Février 2012), elle n'est pas encore entrée dans la pratique obstétricale courante.

La recherche TCAFE visait donc à évaluer principalement l'impact positif de la mesure du CO expiré sur le taux d'arrêt du tabagisme durant la grossesse et le poids de naissance. Cet objectif est très important puisque selon la récente synthèse d'une revue systématique sur le tabagisme et le sevrage tabagique pendant la grossesse (Grange G et al, 2020) (130), « la mesure du CO expiré n'influence pas l'abstinence tabagique et son utilisation systématique n'est pas recommandée ».

L'étude TCAFE, initiée en 2016-2017 soutenue financièrement par la MILDECA, le CHU de Limoges, la Ligue nationale contre le cancer (Comité de la Vienne), l'ALAIR en réalité n'a pu démarrer qu'en mars 2019, après la réception des avis favorables successifs du CPP Sud Méditerranée en date du 18/01/2019 et du 08/02/2019. Son numéro d'identification était : ID -RCB : 2018-A02514-51 et l'investigateur principal le Pr Yves Aubard PU-PH, chef du service de gynécologie-obstétrique. Le responsable du service de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance-INSERM U1248 était le Pr Pierre MARQUET avec le Dr Caroline MONCHAUD responsable et méthodologiste et le Dr Alexandre GARNIER Data Manager de l'UF de recherche clinique en Pharmacologie-Toxicologie Unité INSERM U1248. Nous étions, mon épouse, Mme C. DELCROIX-GOMEZ et moi-même les porteurs du projet dans le cadre de la préparation de cette thèse (cf. annexe 1).

La MILDECA est particulièrement intéressée par cette recherche visant à évaluer la sécurité et l'impact de l'utilisation de la e-cigarette chez la femme enceinte fumeuse (sur l'exposition de la mère et du fœtus au monoxyde de carbone et à d'autres toxiques et à leurs conséquences : poids de naissance, retard de croissance, prématurité et les résultats qui pourraient être obtenus [...]).

Le résumé de la recherche soutenue par la MILDECA était décrit dans l'annexe de la convention ; annexe qui avait repris l'argumentation que j'avais développée pour justifier la recherche et qui était la suivante : - toute femme enceinte fortement dépendante qui continue de fumer, le fait soit parce qu'elle n'utilise pas les traitements nicotiques substitutifs (TNS) adaptés prescrits soit parce que ceux-ci ne lui ont pas été prescrits ou ont été prescrits de façon inadaptée par rapport à son niveau de dépendance nicotique. Pourtant les TNS, autorisés pour les femmes enceintes depuis 1997, devraient toujours être prescrits en première intention pour celles qui ne parviennent pas arrêter de fumer seules (cf. Conférence consensus de 2004).

- une femme qui vapote et apprend qu'elle est enceinte devrait être rassurée sur l'utilisation de la e-cigarette durant la grossesse, toujours beaucoup moins dangereuse que la poursuite du tabac, même si le mieux serait, quand cela est possible de n'utiliser ni la cigarette ni la e-cigarette durant la grossesse.

- Une femme enceinte fumeuse qui arrête de fumer, en utilisant la e-cigarette ne devrait pas être découragée. La e-cigarette a un niveau de toxicité nettement moindre que celui de la fumée de tabac, en particulier le monoxyde de carbone (CO) responsable de l'hypoxie fœtale et de la restriction de la croissance intra-utérine (RCIU).

Les données scientifiques concernant le risque toxique éventuel sur l'enfant à naître de la e-cigarette sont inconnues et si ce risque existe, même inférieur à celui du tabagisme, il importait de commencer à l'évaluer objectivement. En effet, actuellement, dans la vraie vie, et malgré les recommandations officielles ; « e-cigarette contrindiquée chez les femmes enceintes fumeuses, certaines femmes, en nombre limité certes, utilisent la e-cigarette pour arrêter de fumer durant leur grossesse. Nous avons proposé que les données soient recueillies chez les femmes enceintes incluses dans l'étude TCAFE, et ayant utilisé la e-cigarette durant leur grossesse. Il apparaît important de connaître la proportion de femmes enceintes fumeuses au début de grossesse ayant recours à la e-cigarette en distinguant les patientes utilisant la e-cigarette de manière exclusive, de celles ayant une utilisation mixte (cigarettes et cigarettes électroniques).

Pour ces patientes utilisant la e-cigarette l'étude prévoyait de recueillir, les données scientifiques objectives suivantes de les comparer aux FEF n'utilisant pas de e-cigarette :

- Par la mesure du CO expiré maternel en salle de naissance ;
- Par le dosage de l'HbCO fœtale sur le sang du cordon ;
- Par le prélèvement de 5 ml de sang maternel, de 5 ml de sang fœtal au cordon et d'un échantillon de placenta pour avoir la possibilité de doser tous les composants de la vapeur d'e-cig : propylène glycol, glycérol, nicotine, acétaldéhyde, acroléine, formaldéhyde, nitrosamines, toluène, alcool.

II.1.6. Les aléas de la recherche T-CAFE (cf. annexes 2).

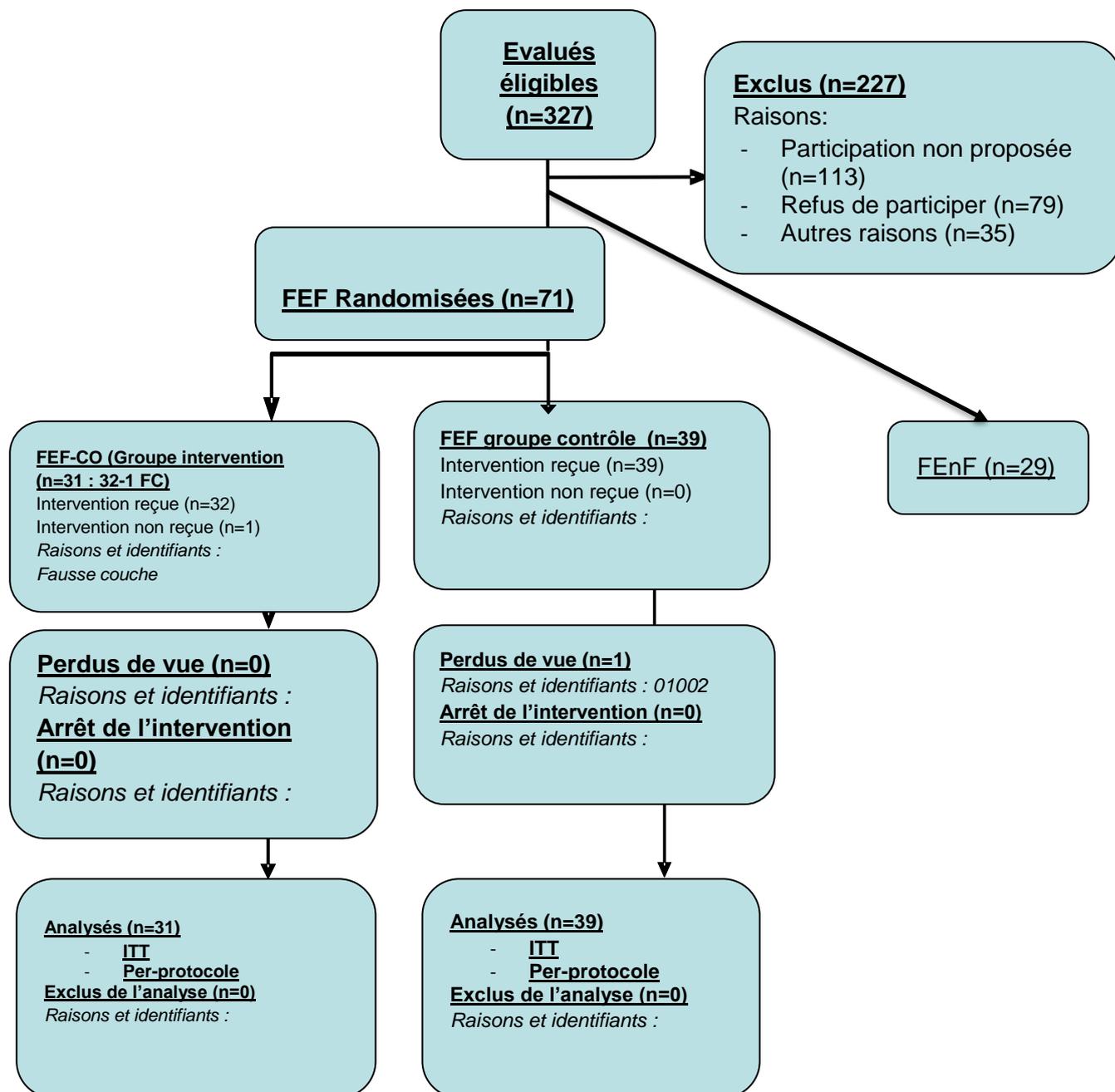
La recherche a pu seulement démarrer en mars 2019 : malheureusement, malgré plusieurs réunions d'information préalable, entre l'équipe de recherche et l'équipe de soignants en particulier les sages-femmes, alors qu'il était prévu d'inclure 5 à 10 femmes enceintes fumeuses (FEF) par semaine soit environ 30 par mois, le nombre des inclusions chaque mois est resté très inférieur au nombre escompté.

De plus, en 2020, la crise sanitaire COVID 19 a ralenti encore l'étude puis la fait suspendre durant plusieurs mois avant de pouvoir la reprendre en 2021. Ces graves aléas ont retardé la date de clôture de la recherche avec finalement la clôture des bases des données en octobre 2021.

II.1.7. Résultats de la recherche T-CAFE

La recherche TCAFE a finalement concerné une cohorte de 71 femmes enceintes fumeuse (FEF), réparties en deux groupes : 32 FEF mesure CO (groupe expérimental) et 39 FEF soins habituels (groupe contrôle) ainsi qu'une cohorte de 29 femmes enceintes non-fumeuses (FEnF). Parmi les 32 FEF mesure CO , une femme a présenté peu de temps après son inclusion une fausse couche avec expulsion d'un fœtus de 32 grammes, elle a donc été sortie du groupe si bien que tous les résultats ont été obtenus sur le groupe de 31 FEF mesure CO.

Figure 16 : Flux des participantes



II.1.7.1. 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.1.7.2. 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 jugements principal et secondaires.

Tableau 11 : Caractéristiques des patientes à l'inclusion

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

Toutes les comparaisons ci-dessous sont dans l'ordre FEF-CO vs. FEF-contrôle

- Complications de la grossesse ou de la délivrance :
 - rupture prématurée des membranes, prématurité, retard de croissance in utero (RCIU), mort foetale in utero ou périnatale, hémorragie de la délivrance.
 - Prématurité (âge gestationnel < 37SA, cf. Tableau 3) :
 - Retard de croissance in utero
 - Hémorragie de la délivrance (Tableau 2) :

Caractéristiques cliniques du nouveau-né : poids, taille, score APGAR, périmètre crânien, malformations (Tableau 12).

II.1.7.2.1. 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

Tableau 12 : Caractéristiques des FEF-contrôle, FEF-CO et FEnF

	FEF-contrôle	FEF-CO	FEnF
Nombre	39	31	29
Âge (ans)	29,3 ± 5,9		30,1 ± 4,6
Primipare	33 (47,10 %)		14 (48,27 %)
Second	19 (27,10)		7 (24,13 %)
III	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%	87.1%	79.3%
Césarienne (%)	18%	12.9%	20.7%
Hémorragie (%)	5.13%	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

Tableau 13 : 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)	4,15 ±2.7	2,1± 2,4	0,1 ± 0,4
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

#Test non paramétrique de Kruskal-wallis : comparaison des poids de naissance des 3 groupe 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 ± 499 g vs 2946 ± 476 g, $p = 0,1910$, 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 : $34,10 \pm 1,24$ cm 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 à 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 significative entre les poids de nouveau-nés des FEnF versus nouveau-né FEF mesure du CO, $p > 0,99999$. (Tableau 12)

II.1.7.3. Analyse des critères 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)

ET

- 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 12).

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 TGV)) tiennent probablement au contexte global et aux difficultés particulières créées par la crise COVID-19.

II.1.7.4. Analyse des critères de jugement secondaires

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.1.7.4.1. Critères d'exposition

II.1.7.4.2. 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 cancérogènes (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.1.7.4.3. 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.

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.

Tableau 14 : Corrélations de la concentration de CO dans l'air expiré à l'accouchement
(tous sous-groupes confondus) :

- 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		

Tableau 15 : Régressions linéaires entre CO expiré et 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*X + 39,35	Y = -18,69*X + 3217	Y = -0,05770*X + 34,49	Y = 1,272*X + 4,562	Y = 0,8386*X + 3,492	Y = 0,9867*X + 12,25	Y = 0,2536*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

Il s'agit de la première étude prospective randomisée visant à objectiver les bénéfices de la mesure du CO expiré avec explication du résultat en routine de suivi de grossesse. Des bénéfices ont été constatés sur le poids de naissance et la diminution de l'exposition fœtale au CO de la fumée de tabac. Ces résultats sont en faveur du recours systématique à la mesure du CO expiré en consultation de suivi de grossesse ou de troubles de la fertilité ou encore en consultation pré-conceptionnelle ou en post-partum.

Le nombre trop restreint de chacun des deux groupes de FEF, 39 dans le groupe contrôle, 31 dans le groupe expérimental mesure du CO expiré n'a pas permis d'observer l'augmentation attendue du taux d'arrêt du tabac pendant la grossesse.

Il convient, en effet, de faire remarquer que l'étude a été réalisée sur une période de fonctionnement particulièrement tendu de l'hôpital public. De plus, sur ce fond de crise chronique, la crise sanitaire COVID-19 a freiné considérablement et même failli réduire à néant tous les efforts engagés. Tous ces éléments expliquent le nombre final restreint de FEF incluses dans l'étude. Ce contexte explique, probablement aussi, la dégradation de la fréquence d'arrêt du tabagisme antérieurement observée avec les soins prénataux habituels au CHU de Limoges.

L'étude TCAFE montre que la mesure du CO expiré avec restitution et explication du résultat a un impact significatif positif sur le comportement des FEF et aussi sur les caractéristiques objectives de leurs nouveau-nés. En effet, les FEF-CO diminuent en moyenne leur consommation journalière de près de 3 cigarettes entre la date de l'inclusion et celle de leur accouchement (de $9,5 \pm 6,1$ à $6,7 \pm 5,4$) tandis qu'à l'inverse les FEF-contrôle augmentent leur consommation de 2 cigarettes / jour ($13,5 \pm 5,7$ à $15,5 \pm 10,7$).

Un autre bénéfice de la mesure du CO expiré avec explication du résultat à la patiente réside dans le fait qu'il s'applique à des FEF présentant un haut risque d'inégalités sociales objectivées par un score EPICES moyen de $27,7 \pm 16,8$, un peu en-dessous du seuil de précarité fixé à 30 et nettement au-dessus (+11,6) du score moyen des FEnF trouvé à $16,1 \pm 18,1$. Ce bénéfice s'applique à toutes les FEF-CO puisqu'entre l'inclusion et l'accouchement, elles ont diminué de trois cigarettes leur consommation journalière, alors qu'à l'inverse les FEF du groupe contrôle augmentent leur consommation de deux cigarettes par jour.

Sous réserve d'une confirmation de ce résultat dans une plus grande cohorte, on peut donc en déduire que l'information reçue à travers le résultat de la mesure du CO expiré entraîne, chez les FEF qui en bénéficient un changement de représentation orienté vers un comportement tabagique

actif et passif moins toxique autant pour elles-mêmes que pour leurs enfants à naître. En définitive, mesurer le CO expiré en consultation prénatale c'est donner à la FEF une chance supplémentaire d'être valablement informée pour un consentement éclairé en temps réel sur la dangerosité de la fumée de tabac pour elle-même et son bébé. Ne pas réaliser cette mesure du CO expiré c'est priver la FEF d'une information indispensable pour pouvoir changer son comportement. Ce qui représente donc une perte de chance de pouvoir faire évoluer son comportement vers moins de risque.

La modification du comportement tabagique, inversée entre les 2 groupes, groupe contrôle qui fume plus, groupe mesure du CO qui fume moins, traduit la réalité du changement de l'organisation addictive et de la dépendance à la cigarette des FEF (Venisse JL et al., 2013) (113), (Volkow ND et al., 2002) (114), (Di Chiara G et al., 1999) (115).

La diminution du nombre de cigarettes quotidiennes fumées chez les FEF-CO est confirmée par la diminution de leur intoxication tabagique puisqu'à l'accouchement, elles ont nettement diminué leur taux moyen de CO expiré ($2,1 \pm 2,4$ ppm versus $5,1 \pm 4,2$ ppm à l'inclusion), qui devient 2 fois moins élevé que les FEF-contrôle ($2,1 \pm 2,4$ ppm versus $4,15 \pm 2,7$ ppm). De la même façon, le taux d'HbCO du sang du cordon est nettement inférieur à celui des FEF contrôle ($0,76 \pm 1,15\%$ versus $1,13 \pm 1,37$).

Enfin et surtout, le poids de naissance est plus élevé dans le groupe FEF-CO que dans le groupe contrôle, aussi bien chez les enfants de mères qui ont effectivement arrêté de fumer (quit) que chez les autres (no-quit), soit +288 g et +296 g respectivement (3209 ± 499 g versus 2921 ± 499 g et 3380 ± 685 g versus 3084 ± 312 g).

L'impact positif est aussi observé sur le poids moyen des nouveau-nés des FEF-CO (3241 ± 499 g) qui se rapproche de celui des FEnF (3295 ± 404 g) et diffère d'un gain pondéral de 295 g par rapport à celui des FEF-contrôle. 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).

Il n'a pas été possible de montrer un effet favorable significatif de la mesure du CO expiré sur le taux d'arrêt du tabagisme durant la grossesse (objectif principal), probablement en raison du nombre trop restreint de FEF dans chacun des deux groupes : 31 FEF-CO et 39 FEF contrôle. Parmi les 32 FEF CO incluses initialement, une femme a été exclue de l'étude du fait d'une fausse couche 2 semaines après son inclusion. Parmi les 31 FEF avec mesure CO évaluables, 5 arrêts ont été observés (16,1%) avec une durée moyenne d'arrêt de 140 jours \pm 38 jours ;

Six arrêts ont été observés parmi les 39 FE-contrôle (15,4%).

Ces faibles taux d'arrêt dans chacun des 2 groupes, nettement en-dessous des valeurs attendues (plutôt de l'ordre de 22 % pour les FEF contrôle), tiennent peut-être au contexte global et aux difficultés particulières créées par la crise COVID-19.

L'étude TCAFE a néanmoins permis d'obtenir des résultats favorables significatifs en faveur de la mesure du CO, concernant en particulier le poids de naissance et l'exposition fœtale au CO (cf. tableaux 11 et 12) :

1. Le score EPICES moyen des FEF, score définissant le risque de précarité¹, dépasse de près de 12 points le score EPICES moyen des FEnF (27.1 ±16.8 ou ±17.0 versus 16.1 ±18.1). Cette différence globale significative de statut socio-économique se révèle dans les différences de statuts professionnels : schématiquement les FEF sont deux fois plus souvent des employées ou sans activité professionnelle que les FEnF et à l'inverse exercent deux fois moins souvent une profession intermédiaire (14,3% versus 37%) et quasiment pas de profession intellectuelle supérieure (1,2%).
2. Les FEF ont un antécédent d'IVG dans 52,9 % des cas versus 6,9% pour les FEnF et un antécédent de GEU dans 7,1 % des cas versus aucun pour les FEnF.
3. Près de 9 FEF sur 10 étaient également exposées au tabagisme important de leur conjoint fumeur, respectivement 87,2% avec 17 ±4 cigarettes /jour dans le groupe contrôle et 93,6 % avec 11± 5 cigarettes/ jour dans le groupe FEF mesure CO.
4. Les FEF groupe contrôle, entre l'inclusion dans l'étude et leur accouchement ont augmenté leur consommation moyenne journalière de 2 cigarettes (de 13,5 ± 5.7 à 15.6 ±10.7) tandis qu'à l'inverse les FEF groupe CO ont diminué leur consommation moyenne journalière de près de 3 cigarettes (de 9,5 ± 6.1 à 6.7 ± 5.4).
5. Le poids de naissance moyen des nouveau-nés des FEF-contrôle, comparativement à celui des FEF mesure du CO, était diminué de 295 g (278 g dans les sous-groupes « no quit » ; 296 g dans les sous-groupes « quit ») avec également plus de nouveau-nés de poids inférieur à 2500 g (15.2% versus 6.5%).
6. L'âge gestationnel moyen était diminué d'au moins une semaine chez les FEF contrôle comparativement aux FEF mesure CO (38,3 ±2,3 versus 39,4 ± 1,8 SA) avec également un

¹ La précarité est définie comme « un état d'instabilité sociale caractérisée par l'absence d'une ou plusieurs des sécurités notamment celle de l'emploi, permettant aux personnes et aux familles d'assurer leurs obligations professionnelles familiales et sociales et de jouir de leurs droits fondamentaux ». (S. Madad Zadeh, CHU Clermont-Ferrand).

pourcentage nettement plus élevé d'accouchements prématurés <37 SA (10,2% versus 7,7%).

7. Le périmètre crânien des nouveau-nés de FEF-contrôle comparativement à celui des nouveau-nés de FEF mesure CO était inférieur de 2 à 3 mm en moyenne (et de 4 à 7 mm par rapport à celui des nouveau-nés des FEnF).
8. Le CO expiré maternel mesuré à l'accouchement était en moyenne supérieur de 2 ppm chez les FEF-contrôle que chez les FEF-CO ($4,1 \pm 2,7$ ppm versus $2,1 \pm 2,4$ ppm).
9. Le taux d'HbCO foetale moyen était plus élevé de 0,37% chez les nouveau-nés des FEF contrôle que chez ceux de FEF-CO ($1,13 \pm 1.37$ versus $0,76 \pm 1.15$).
10. Concernant les scores d'Apgar moyens aucune différence n'a été observée entre le groupe FEF contrôle et le groupe FEF-CO. Notons cependant que dans le groupe FEF contrôle « no quit », il y a eu 5 scores d'Apgar <7 à une minute, 2 scores <7 à trois minutes et 1 score <7 à cinq minutes.
11. Les taux d'allaitement maternel sont sensiblement identiques dans les 2 groupes FEF contrôle et FEF-CO (46,% versus 44,5%) mais environ 30% plus bas que celui observé chez les FEnF (76%).

Il n'a pas été observé de différences notables entre les 3 groupes concernant les modalités de l'accouchement, voie basse ou césarienne ou encore concernant le risque d'hémorragie de la délivrance.

II.2.1. Points forts et limites

Le principal point fort réside dans le fait qu'il s'agit de la première étude prospective randomisée visant à objectiver les bénéfices de la mesure du CO expiré avec explication du résultat en routine de suivi de grossesse. Les bénéfices ont été montrés sur le poids de naissance et la diminution de l'exposition fœtale au CO de la fumée de tabac. Ces premières données sont en faveur du recours systématique à la mesure du CO expiré en consultation de suivi de grossesse. Le point faible de l'étude tient dans la taille restreinte des groupes de FEF comparés (FEF CO ; FEF contrôle) qui a empêché d'observer à ce stade un impact positif de la mesure du CO expiré sur le taux d'arrêt du tabagisme.

II.3. Conclusion

Les **résultats encourageants** décrits ci-dessus invitent à poursuivre la recherche TCAFE en multicentrique pour confirmer l'efficacité de la mesure du CO expiré avec explication du résultat en consultation de suivi de grossesse, comme méthode clinique généralisable ; celle-ci, si elle permet d'obtenir des résultats significatifs, autoriseraient une amélioration rapide de la situation en France en matière de périnatalité et de santé publique :

- augmentation du taux d'arrêt du tabagisme maternel actif et/ou passif,
- augmentation du poids de naissance,
- diminution de la prévalence des petits poids de naissance (< 2500g),
- diminution de la prévalence des RCIU (< 10^e percentile)

Ces résultats invitent parallèlement à développer des actions de formation « prise en charge et prévention du tabagisme maternel, actif et passif » en incluant la méthodologie mesure du CO expiré avec explication du résultat. Ces actions de formation devront être réalisées avec des procédures d'évaluation incluant celle de l'amélioration des résultats ou du service médical rendu.

Ces actions de formation, pour lesquelles l'APPRI-Maternité sans tabac, a acquis, depuis l'organisation de la Conférence de consensus « Grossesse et tabac » en 2004, une expertise reconnue, sont à développer à présent en partenariat avec l'association Nationale des Sages-Femmes Tabacologues (ANSFTAF) , Family Service Entreprise à mission Promoteur de Santé en lien avec son réseau de sages-femmes salariées et libérales ainsi qu' avec les ARS volontaires.

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 **pour un faible niveau d'exposition**. 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 foetal, intermédiaire à celui du tabagisme actif.

Nos résultats confirment que la pratique professionnelle la plus importante est de conseiller l'arrêt du tabac le plus tôt possible, idéalement avant 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 recommander **une abstinence** totale dès le début de la grossesse. L'éviction du CO par les 7000 composés de la

fumée de tabac est la meilleure protection pour la femme enceinte et le fœtus. La mesure du CO expiré 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 d'augmenter les chances pour les nouveau-nés de mères fumeuses, de bénéficier de l'allaitement maternel, ce qui permettrait d'inverser les effets du tabagisme in utero.

Les résultats décrits ci-dessus montrent enfin que les mères fumeuses qui bénéficient de la mesure du CO expiré en consultation de suivi de grossesse même si elles n'arrêtent pas complètement de fumer, elles changent leur comportement tabagique actif et passif. En effet, elles diminuent avec leur nombre quotidien de cigarettes, l'exposition au CO de la fumée de tabac de leur enfant à naître et permettent à celui-ci d'avoir un poids de naissance proche **de celui des nouveau-nés de mères non-fumeuses.**

Chapitre III. Grossesse et tabac : Impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance : étude cas/témoins au CHU de Limoges (Mohand O'Amar-Dari Nadia, 2021) (116)

III.1. Résumé

Il s'agissait d'une étude rétrospective cas-témoins 152 cas/152 témoins réalisée au CHU de Limoges pour évaluer l'impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance. Le groupe des 152 cas comprenait des femmes enceintes ayant présenté à l'entrée en salle de naissance un CO expiré supérieur à 14 ppm. Le groupe des 152 témoins présentait à l'entrée en salle de naissance un CO expiré inférieur à 5 ppm.

Résultats : sur la période s'étendant du 01-01-2009 au 01/01/2019, 152 cas appariés à 152 témoins ont été analysés. Les résultats n'indiquent pas de différence significative entre les cas et les témoins pour le rythme cardiaque fœtal (RCF), le score d'Apgar, le mode d'accouchement, le risque d'acidose néonatale ou de survenue d'une hémorragie de la délivrance.

Par contre, le poids moyen à la naissance était significativement plus faible (-218g) entre les cas (2977±406g) et les témoins (3195 g±431g) : $p < 0.001$ et d'autre part, le taux d'HbCO fœtale était constamment anormalement élevé (3,64±1.66% pour les cas et normal (0.22±0.5% pour les témoins.

Conclusion : un CO expiré maternel supérieur à 14 ppm à l'arrivée en salle d'accouchement n'est pas associé à la survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal. Cependant, il est associé à une diminution significative du poids de naissance de 218 g et à des valeurs constamment anormalement élevées de l'HbCO néonatale (3.64±1.66%).

III.2. Introduction, objectif principal : objectifs secondaires

La prévalence nationale du tabagisme pendant la grossesse (16,9%) cache des différences très importantes selon les régions : moins de 6% dans les DOM-TOM, 9,4% en Ile de France et plus de 21% en Bretagne, Normandie et Hauts de France (V. Demiguel, 2016)(3). En région Nouvelle-Aquitaine, la prévalence des FEF est de 20,3% , c'est -à-dire 3.4 points de plus que la moyenne nationale.

Depuis 2009, au CHU de Limoges le protocole de prise en charge a intégré une des recommandations de la Conférence de Consensus à savoir la mesure du CO expiré à l'entrée de chaque patiente en salle d'accouchement (Conférence de Consensus, 2004) (1).

Il existe une corrélation entre le monoxyde de carbone (CO) expiré de la mère et son niveau d'exposition au tabagisme actif ou passif. L'objectif principal était d'évaluer l'effet d'un taux élevé de CO expiré par la mère sur le rythme cardiaque fœtal (RCF), intra partum. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet du CO expiré maternel sur le poids de naissance, le score d'Apgar, le taux

de carboxyhémoglobine fœtale (HbCO), le pH ou les lactates et les principales autres caractéristiques obstétricales : voie d'accouchement, pertes sanguines, durée du travail ou des efforts expulsifs.

III.3. Matériel et méthode

La population étudiée était composée de 152 cas, c'est-à-dire 152 patientes ayant un CO expiré >14 ppm parmi les 26 695 patientes ayant accouché entre le 01.01. 2009, et le 01.01.2019. Ces 152 cas ont été comparés à 152 témoins ayant accouché sur la même période avec un taux de CO expiré <5 ppm. L'appariement a été fait sur âge, parité, âge gestationnel, date d'accouchement et mode de travail. Pour respecter les critères d'exclusion de l'étude, 20 patientes ont été exclues : 8 pour césarienne programmée, une pour césarienne d'urgence, une pour grossesse gémellaire, une mort fœtale in utero MFIU, quatre pour enregistrement du RCF non retrouvé et cinq pour absence de témoin.

Les données maternelles et néonatales ont été recueillies à partir du dossier obstétrical maternel informatisé de l'Hôpital Mère-Enfant (HME) du CHU de Limoges (logiciel File Maker®). Les enregistrements du rythme cardiaque fœtal (RCF) ont été analysés visuellement par deux obstétriciens experts, indépendamment l'un de l'autre et sans qu'ils aient connaissance des informations cliniques. L'analyse a été effectuée en utilisant les critères de la classification FIGO 2015 (Ayres-Campos D et al., 2015) (117).

Tableau 16 : Classification FIGO des RCF

	Normal	Suspect	Pathologique
Rythme de base	110-160 bpm	Il manque au moins un des critères de normalité, mais ne présente pas de critères pathologiques.	<100 bpm
Variabilité	5-25 bpm		Variabilité réduite Variabilité augmentée Aspect sinusoïdal
Décélérations	Absence de décélérations répétées		Répétées, tardives ou prolongées sur une période > 30 min (ou 20 min en cas de variabilité réduite). Décélération > 5 min.
Interprétation	Absence d'hypoxie/acidose	Faible probabilité d'hypoxie/acidose	Forte probabilité d'hypoxie/acidose.

Ces caractéristiques de type catégoriel ont été comparées par un test du chi2 et les variables continues par un test t de Student. Les résultats de l'interprétation des RCF ont été analysés en

régression logistique univariée en fonction du niveau de CO expiré. Les analyses graphiques et le traitement des données ont été effectués avec le logiciel JMP® 14.3.0 SAS Institute Incorporation, avec prise en compte d'un risque alpha de 5% : valeur de $p < 0,05$ étant considérée comme statistiquement significative.

III.4. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était l'évaluation du RCF au cours du travail. Les critères de jugement secondaires étaient les caractéristiques néonatales et obstétricales : Score d'Apgar, pH, et/ou lactates, poids de naissance, taux d'HbCO, et les caractéristiques obstétricales : voie d'accouchement, durée du travail ou des efforts expulsifs, présence ou non d'hémorragie de la délivrance ($\geq 500\text{ml}$).

Figure 17 : Flowchart de l'étude cas – témoins

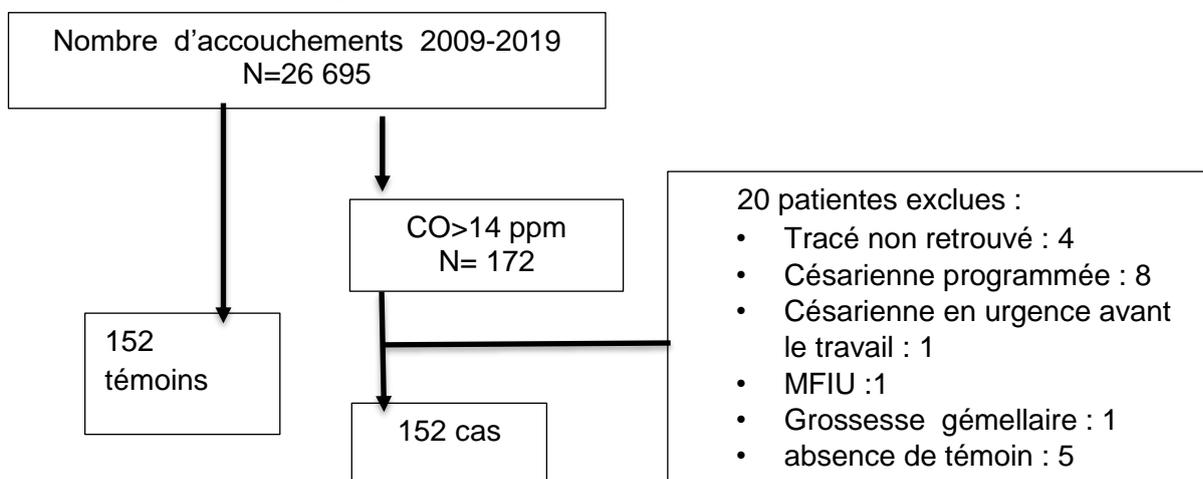


Tableau 17 : Caractéristiques de la population étude impact CO sur les fœtus en salle de naissance

Caractéristiques	Cas = 152 n (%)	Témoins N= 152 n (%)	p
Age maternel (moyenne \pm écart type) (ans)	30.05 \pm 5.93	30.1 \pm 5.73	0.9374
Terme (SA)	39.4	39.3	0.7731
Parité	2.9	2.9	0.6606
Déclenchements	32	32	-
Mise en travail spontanée	120	120	
CO dans l'air expiré (ppm)	20.3 \pm 4.50	0.3 \pm 0.80	<0.0001
IMC (Kg/M ²)	23 \pm 5.78	23.7 \pm 5.54	0.2764

III.5. Résultats

Au cours de la période de notre étude, du 01.01.2009 au 01.01.2019, 26 695 accouchements sont survenus au CHU de Limoges. Parmi ceux-ci, 172 patientes avaient une mesure de CO expiré à l'entrée en salle d'accouchement > 14 ppm. Parmi celles-ci, vingt ont été exclues : huit pour césarienne programmée, une pour césarienne en urgence, une pour MFIU, une pour grossesse gémellaire, quatre pour tracé de RCF perdu, cinq pour impossibilité d'appariement (figure 9).

III.5.1. Caractéristiques de la population

Les patientes incluses dans l'étude, âgées de 19 à 44 ans pour les cas et de 19 à 42 ans pour les témoins, ont accouché entre 32 et 42 SA dans les deux groupes. Chaque cas a été apparié à un témoin avec vérification de la comparabilité des 2 groupes concernant les principales caractéristiques : IMC, âge de la patiente, âge gestationnel, parité, mode de travail, date d'accouchement. La valeur moyenne du CO expiré des cas était de 20.3 ± 4.5 ppm (critère d'inclusion CO >14 ppm) et celle des témoins de 0.3 ± 0.80 (critère d'inclusion CO <5 ppm) (tableau 16).

III.5.2. Critères de jugement principal

Les analyses du RCF, selon la classification FIGO, n'ont pas retrouvé de différence significative entre les cas et les témoins ($p=0,2116$) (tableau 17) : le CO expiré à l'arrivée en salle d'accouchement n'est pas corrélé aux anomalies du RCF puisque 8,25% des tracés RCF étaient pathologiques chez les cas contre 6,93% chez les témoins ; les tracés suspects (14,85%) chez les témoins et 10,56% chez les cas (tableau 17). Le taux d'adéquation entre les 2 experts était de 71,4% (Garabedian C et al., 2020) (118).

Tableau 18 : Résultats des analyses des RCF

RCF	Cas : n=152 (%)	Témoins : n=152 (%)	p
Normal	95 (31.35%)	85 (28.05%)	
Suspect	32 (10.56%)	46 (14.85%)	
Pathologique	25 (08.25%)	21 (6.93%)	0.2116

L'analyse de régression logistique univariée réalisée dans le groupe des nouveau-nés de mères ayant un CO expiré > 14 ppm, a révélé une valeur moyenne de CO expiré croissante en fonction du degré de d'anomalies observées du RCF. En effet, la valeur seuil moyenne de CO expiré (ppm) était, pour les RCF normaux de $20,1 \pm 4,3$; de $20,6 \pm 4,9$ pour les RCF suspects, de $20,9 \pm 4,9$,

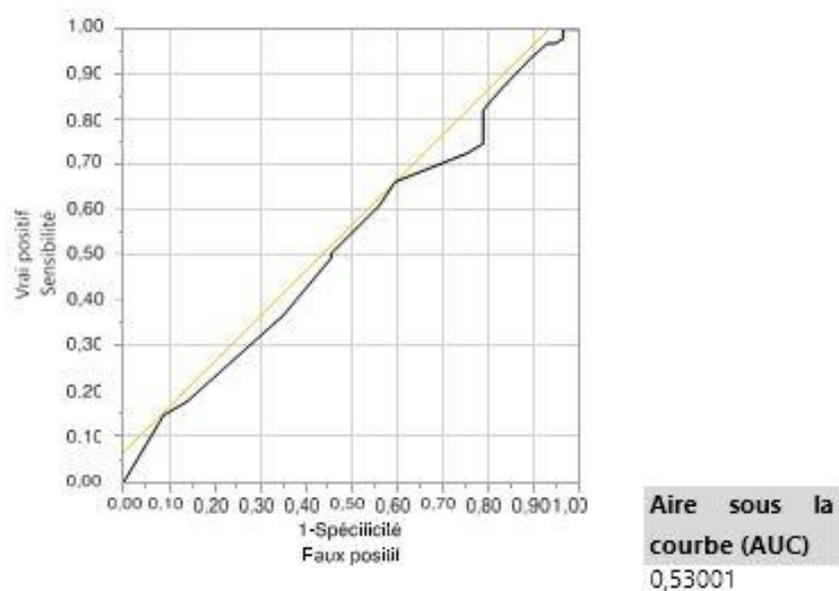
pour les RCF pathologiques, avec une différence significative pour cette dernière valeur seuil de 21 ppm (tableau 18).

La courbe ROC réalisée en incluant uniquement les cas avec $CO \geq 21$ ppm a montré que la valeur seuil de 21 ppm, était associée à une augmentation du risque d'anomalies pathologiques du RCF avec une sensibilité relative de 66 % et une faible spécificité de 41 % (Figure 18).

Tableau 19 : Régression logistique des RCF selon le taux de CO

Analyse du RCF	Taux de CO expiré moyen (ppm) \pm écart-type	p
normal	20.1 \pm 4.3	-
suspect	20.6 \pm 4.09	
pathologique	20.9 \pm 4.9	0.0432

Figure 18 : Courbe ROC de la mesure du CO expiré pour le RCF pathologique



III.5.3. Critères de jugement secondaires

L'analyse des critères de jugement secondaires a montré que les nouveau-nés de mères ayant un CO expiré >14 ppm, avaient un poids de naissance moyen significativement diminué de 218 g (2977 +/- 406 g versus 3195 +/- 43g chez les nouveau-nés de mère témoin.

L'analyse a aussi montré que les cas avaient un taux moyen de carboxyhémoglobine fœtale (HbCO) constamment anormal et élevé ($3.64 \pm 1.66\%$) versus un taux moyen normal (0.22 ± 0.50) chez les témoins.

L'analyse des critères de jugement secondaires a enfin montré que l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine n'était pas influencée par le niveau de CO expiré par la mère en salle de naissance aucune différence dans les scores moyens d'Apgar à 1,5 et 10 minutes chez les cas et les témoins ; aucune différence significative dans les valeurs du pH au niveau de l'artère ombilicale et/ou les valeurs du lactate (Tableau 19).

Tableau 20 : Caractéristiques néonatales et déroulement de l'accouchement

	Cas (n=152)	Témoins (n=152)	p
Apgar			
• 1 min	9.5 +/- 1.2	9.2 +/-1.8	0.0727
• 5 min	9.9 +/- 0.4	9.8 +/- 0.7	0.4586
• 10 min	9.9 +/- 0.3	9.9 +/- 0.4	0.5581
Poids			
• Grammes	2977 +/- 406	3195 +/- 431	<0.001
• Percentiles AUDIPOG	25.5 +/- 2.4	44.5 +/- 2.4	<0.001
HbCO fœtale	n=59	N=54	
- %	3.64 +/- 1.66	0.22 +/- 0.5	< 0.001
pH et/ou lactates nombre (%)	N=137	N=139	
- Normaux	126 (45.5)	122 (44)	
- Pathologiques	11 (4)	18 (6.5)	0.1873
Voie d'accouchement			
- voie basse	137	130	-
- césarienne	15 (9.9%)	22 (14.5%)	-0.2103
Pertes sanguines nombre (%)	N=140	N=136	
- Hémorragies >	4 (1.45)	9 (3.26)	
- Physiologiques (<500ml)	136 (49.3)	127 (46.1)	0.1359
Durée du travail (heures)	4.1 +/- 2.9	5.3 +/- 3.3	0.0016
Durée des efforts expulsifs (minutes)	8.5 +/- 7.2	13.1 +/- 10.7	<0.001

Signalons que la durée du travail et des efforts expulsifs était significativement plus courte dans le groupe des cas que dans celui des témoins : respectivement 4,1 +/-2,9 heures contre 5,3 +/-3,3 heures ($p=0,0016$) et 8,5 +/- 7,2 minutes contre 5,3 +/- 3,3 minutes ($p<0,001$).

Aucune différence significative n'a été observée concernant le mode d'accouchement, par voie vaginale ou par césarienne. Il existait une différence significative entre les cas et les témoins concernant le pourcentage d'extraction instrumentale (3,63% versus 7,92%).

Enfin, le risque d'hémorragie de l'accouchement n'a pas été influencé par le niveau de CO expiré maternel puisqu'aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes.

III.6. Discussion

Les recommandations du Consensus de 2004 (1) avaient prévu que les femmes enceintes soient systématiquement interrogées sur leur statut tabagique et que le CO expiré soit mesuré à l'entrée en salle de naissance. Il s'agit ici de la première étude rétrospective, cas-témoins, évaluant l'impact, d'un niveau élevé de CO expiré maternel mesuré en salle d'accouchement sur le risque d'anomalies du RCF pendant le travail et la morbidité néonatale.

L'objectif principal était de mesurer l'impact de l'oxycarbonisme chronique lié au tabac sur le risque d'hypoxie fœtale et de complications obstétricales, en analysant à travers l'indicateur indirect d'alerte à savoir le RCF pendant le travail (Carter AM et al, 2009) (119), (Lundgren C et al., 2018) (120), (Martinez-Biarge M et al. 2013) (121), (Schneider H et al. 2011)(122).

Plusieurs études ont par le passé parfaitement évalué l'hypoxie fœtale liée à l'oxycarbonisme lié au tabagisme maternel (Longo LD, 1977) (7). Un travail excellent expérimental beaucoup plus récent, chez la brebis gestante a montré, après un protocole de deux heures d'exposition de la mère au tabagisme passif, une diminution significative de la PO₂ de 17 à 11 mmHg, parallèlement à une forte augmentation des taux d'HbCO de 4 à 18% chez le fœtus (Brochot C et al., 2008)(13) D'autres études, évaluant l'effet du tabagisme maternel sur le RCF en dehors du travail ont trouvé une diminution de la variabilité et de la réactivité (Coppens M et al., 2001) (123) (C. Oncken C et al., 2002) (124)(P. S. Zeskind P. S et al., 2006)(125).

Les résultats de cette étude ont révélé que le tabagisme per gravidique important, maintenu jusqu'à l'accouchement, et évalué par un CO expiré >14 ppm à l'entrée en salle de naissance n'était pas associé à une augmentation significative des anomalies du RCF pendant le travail. Cependant, l'analyse plus fine de la distribution des RCF a montré une augmentation significative du niveau moyen de CO expiré selon le résultat " normal ", " suspect " ou " pathologique " du RCF pendant le travail (20,1 +/- 4,3 ppm ; 20,6 +/- 4,9 ppm ; 20,9 +/- 4,9 ; $p=0,0432$ et qu'à partir de la valeur seuil de 21 ppm le risque d'anomalies pathologiques du RCF est augmenté avec une sensibilité relative

de 66%. Pour le dire autrement un taux de CO expiré très élevé ≥ 21 ppm est un indicateur assez sensible d'anomalies pathologiques du RCF, évocatrices de risque de pré-acidose ou d'acidose. Un taux d'HbCO $> 5\%$, correspondant à ce qui peut être observé chez une femme enceinte après une intoxication aiguë au CO, est le seuil à partir duquel l'oxygénothérapie hyperbare est indiquée (Aubard Y et al. 2000) (126). Le taux d'HbCO au niveau du sang ombilical doit être considéré comme un indicateur objectif fiable de l'exposition foetale au CO pendant les 24 heures ayant précédé la naissance (Longo LD, 1977) (127). Nous avons déjà cité précédemment nos travaux (Gomez C et al., 2005)(17) qui ont montré que le taux d'HbCO foetale dépasse respectivement 5% ou 6.6% dès que le CO expiré maternel dépasse respectivement 16 ou 21 ppm.

Les résultats ici ont confirmé la relation entre le CO expiré maternel > 14 ppm et le taux d'HbCO foetale anormalement élevé (3,64 +/- 1,66%) versus les valeurs normales 0,22 +/- 0,5% ($p < 0,001$) en cas de CO expiré maternel < 5 ppm.

Bureau MA et al., 1982 avaient montré, il y a déjà 40 ans que des femmes enceintes, grandes fumeuses (40 cigarettes/jour) pouvaient avec un taux d'HbCO de 10%, ce qui cause une réduction de près de 60% du débit foetal en oxygène (Bureau MA et al., 1982)(14).

Rappelons que les anomalies du RCF représentent un indicateur, subjectif et indirect, d'évaluation du bien-être foetal, avec l'objectif d'évaluer le risque d'hypoxie progressive durant le travail. Ce constat explique l'existence des risques d'erreur entre les observateurs, non seulement pour l'identification ou la classification des anomalies du RCF, en particulier les décélérations mais aussi pour la diminution de la variabilité et in fine pour la classification des tracés comme suspects ou pathologiques (Ayres-de-Campos D. et al., 2015) (128).

On sait que le risque d'erreur d'interprétation du RCF pendant le travail, est plus grand dans les situations d'hypoxie préexistante ou progressive, ce qui est le cas de l'oxycarbonisme chronique du foetus lié à son exposition au CO du tabagisme maternel, actif et ou passif.

On sait aussi que pour diminuer le risque d'erreur d'interprétation d'un RCF, son analyse devrait être replacée dans son contexte clinique (Clerici G et al, 2001) (129), (Vintzileos Am Simillian JC et al., 2016)(130), (Ugwumadu A, 2013) (131). Ici, la privation délibérée des informations du contexte clinique, à chacun des deux obstétriciens ayant analysé les RCF, a donc probablement favorisé le risque d'erreur de leur interprétation respective des RCF.

En 2005, Gomez C et al., (17) sur une cohorte de 856 femmes enceintes fumeuses et non fumeuses, suivies avec la mesure de CO expiré au premier trimestre et à l'accouchement, avaient trouvé une augmentation du risque d'anomalies du RCF parallèlement à l'augmentation du CO expiré maternel et à l'augmentation du taux de carboxyhémoglobine foetale.

Dans une autre étude prospective multicentrique ayant inclus 13 330 femmes enceintes où l'objectif était d'évaluer le niveau de tabagisme, actif et passif, de la mère par la mesure du CO expiré et son impact sur les principales caractéristiques néonatales : il avait été trouvé que plus le

niveau de CO expiré maternel était élevé, plus le risque d'anomalies du RCF était important (M. Delcroix et C. Gomez, 2006) (2).

Dans ce travail un taux de CO expiré >14 ppm ne semble pas avoir influencé l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine puisque le score d'Apgar n'a pas différencié entre le groupe cas et le groupe témoin. Un taux de CO expiré >14 ppm ne semble pas non plus avoir influencé le risque d'acidose puisqu'il n'y avait pas de différence significative des valeurs du pH et/ou des lactates.

Cependant une autre thèse, réalisée en 2011 au CHU de Limoges par Da Silva Ghewy L. (26) avait évalué le mode d'accouchement (étude transversale rétrospective portant sur 2695 couples mère-enfant), et retrouvé une diminution significative du pH à 7,05 pour les nouveau-nés de mères ayant un CO expiré supérieur à 20 ppm (Da Silva Ghewy L.) (132).

Même si les indicateurs objectifs d'une pré-acidose (pH <7.15, lactates >5 mmol/l) n'ont pas été retrouvés ici, il faut cependant faire remarquer que ces deux indicateurs n'ont pas été recherchés systématiquement chez tous les nouveau-nés. Aussi, pour pouvoir montrer qu'un CO expiré >14 ppm, donc que l'oxycarbonisme chronique fœtal n'influencait pas le risque de pré-acidose fœtale, il aurait fallu pouvoir disposer des dosages du pH et des lactates dans 100% des cas et pas seulement dans 45% des cas (Nicolaidis KH, et al., 1989) (133).

D'autre part, faisons aussi remarquer que le seuil pathologique retenu (pH <7.15 et lactate > 5 mmol/l) a pu peut-être méconnaître des états de pré-acidose qui auraient pu être identifiés si les seuils retenus avaient été fixés <7.20 pour le pH et > 4 mmol/L pour les lactates.

Même si jusqu'à présent l'intérêt clinique du dosage d'HbCO néonatal n'est pas connue à ce jour, il pourrait être utile, selon nous, de proposer un suivi pédiatrique particulier des enfants ayant présenté à la naissance un taux anormalement élevé (>1%) ou très élevé (>5%) d'HbCO fœtal afin de mieux évaluer l'effet à long terme de cet important oxycarbonisme anténatal, souvent associé à la naissance à une polyglobulie (Gomez C, Marquis P et al., 2005)(134).

Alors que plusieurs études ont montré que le tabagisme actif est un facteur de risque de césarienne, ceci n'a pas été retrouvé dans cette étude (Deguisto C, 2020) (135)(Joseph KS et al., 2003)(136), (Mendis R et al., 2018)(137).

Enfin, cette étude a bien confirmé, avec une diminution moyenne de 218 g, que le poids de naissance est corrélé au niveau d'exposition tabagique maternelle, objectivée par le CO expiré. De la même façon, en 2011, Da Silva Ghewy avait déjà observé une diminution du poids moyen de naissance de 253g entre les nouveau-nés de mères avec CO expiré ≤ 5 ppm et ceux de mère avec CO expiré > 20 ppm (Da Silva Ghewy, 2011).

Antérieurement, nous avons observé que le poids de naissance diminuait inversement et **proportionnellement** à l'augmentation du CO expiré maternel avec une diminution de poids de 754 g, entre les nouveau-nés de mères CO expiré >20ppm et les nouveau-nés de mères ayant un CO expiré ≤ 5ppm.

Reynolds et al, en 2019, avec un seuil de CO expiré à 3 ppm (sensibilité 85%, spécificité 90%) ont également montré, dans une étude observationnelle prospective de 234 patientes un poids de naissance inversement corrélé au CO expiré maternel en début de grossesse avec une réduction moyenne du poids de naissance de 332 g (Reynolds CME et al, 2019)(26).

La différence de poids à la naissance entre les nouveau-nés de mères non fumeuses et ceux de mères grosses fumeuses >20 cig/jour était de -275 g dans l'étude de Ward et al. (138) et de -735 g dans celle de Meyer et al. (33).

Les niveaux d'HbCO fœtale sont directement liés au niveau d'exposition à la fumée de tabac (concentration de CO et durée de l'exposition) (Cope R.B et al., 2020)(140).

III.7. Points forts/points faibles de l'étude

Pour évaluer l'effet du tabagisme actif et passif, toutes les patientes en travail présentant un CO expiré >14 ppm ont été incluses. C'est ainsi la première étude cas (CO>14ppm)/témoins (CO ≤ 5 ppm), qui a permis d'éviter certains biais confondants : parité, poids, durée du travail, ou des efforts expulsifs, effet des comorbidités liées à l'âge, modification des protocoles de prise en charge ou de déclenchement du travail. Enfin, le choix de garder l'analyse du RCF le plus pathologique a permis d'éviter de sous-estimer l'effet du CO expiré.

Il s'agit d'une étude cas-témoins monocentrique comportant un nombre appréciable mais néanmoins assez faible de patientes dans chaque groupe (N=152). Cependant, certains biais d'information n'ont pas pu être éliminés du fait de l'utilisation d'un fichier informatisé, ou de certaines données manquantes qui n'ont pas pu être récupérées. Nous pensons aussi qu'un biais de sélection probable a pu intervenir en raison du fait que 20 des 172 mères avec CO ≥14 ppm ont été exclues **pour divers critères de non inclusion.**

Une autre limite tient à l'absence de prise en compte du périmètre crânien, en plus du critère poids de naissance (Levy RJ et al, 2015) (141).

Enfin, pour comprendre l'adaptation paradoxale à la vie aérienne des nouveau-nés de mères avec CO expiré > 14 ppm, il aurait été pertinent de pouvoir disposer d'une numération formule sanguine (NFS) sur le sang du cordon pour rechercher la polyglobulie consécutive à l'hypoxie chronique générée par l'oxycarbonisme lié au tabagisme maternel, il aurait été ainsi possible de pouvoir corréler HbCO et NFS. A posteriori, il aurait été probablement plus pertinent de comparer les cas à un groupe contrôle strictement non-fumeur c'est-à-dire avec CO < 3 ppm et non ≤ 5 ppm.

Concernant les situations cliniques ayant trouvé des taux d'HbCO fœtale particulièrement élevés, supérieurs à 4% ou 5%, il aurait été intéressant de rechercher si ces résultats n'étaient pas dus à la consommation par la mère de joints ou de pipes à eau (Dorey A et al, 2020) (142), (Retky SS, 2017) (143).

Enfin la non-exhaustivité des résultats au pH et de lactate des nouveau-nés en particulier dans le groupe des cas a probablement limité la capacité de documenter la valeur prédictive du risque d'hypoxie et de pré-acidose per-partum fournie par la mesure systématique du CO expiré chez toute patiente en fin de grossesse ou en cours de travail.

III.8. Conclusion

Certes, cette étude a montré que le CO expiré maternel > 14 ppm n'influçait pas le risque de survenue d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, ou d'acidose néonatale, le mode d'accouchement, le score d'Apgar.

Cependant, le CO expiré > 14 ppm a entraîné une élévation anormale d'HbCO fœtale ($3,64 \pm 1,66\%$) versus taux normaux observés avec un CO expiré ≤ 5 ppm ($0,22 \pm 0,5\%$).

Cependant, il apparaît justifié de poursuivre à l'avenir l'étude de la relation entre CO expiré et anomalies du RCF sur un plus grand nombre de parturientes.

La mesure du CO expiré en salle de naissance représente déjà une mesure diagnostique pertinente utile au moment de l'entrée en salle de naissance : elle permet, en effet, d'identifier les patientes, à risque d'hypoxémie en per-partum en raison d'un taux d'HbCO fœtale très anormal, supérieur à 3,5 %. En effet, la mesure du CO expiré réalisée aussi facilement que la prise de la tension artérielle, apporte autant à la sage-femme qu'à la mère une valeur thérapeutique irréfutable : elle permet de donner une information diagnostique irremplaçable. Alors que le tabagisme, actif et passif pendant la grossesse, augmente significativement de nombreuses complications obstétricales, sa quantification objective par la mesure du CO, non encore systématiquement réalisée durant le suivi prénatal, devrait l'être à l'entrée en salle d'accouchement en raison du risque plus grand d'hypoxie durant le travail.

La mesure du CO expiré, en donnant à la femme enceinte, une valeur objective instantanée de son niveau d'intoxication tabagique et par conséquent de son niveau d'oxycarbonisme peut représenter le point de départ du dialogue et le levier de l'alliance thérapeutique pour le changement vers une vie sans tabac (Cui H, et al, 2016). (144), (Delcroix M-H et al, 2012) (145), (Fallin-Bennet A et al., 2019) (146).

Cette mesure du CO expiré en début de travail prévient la sage-femme d'un risque plus grand d'anomalies du RCF et donc d'un risque plus grand d'hypoxie intra-partum dès que le taux de CO est particulièrement élevé : ≥ 21 ppm ;

Elle permet à la sage-femme :

- d'apporter une explication claire sur le lien entre tabagisme, actif et ou passif, le résultat de la mesure du CO expiré et le risque, d'hypoxie pour le bébé ;
- la mesure permet en outre de documenter le risque plus grand d'hypoxie (en particulier si CO expiré ≥ 21 ppm en réalisant systématiquement sur le sang du cordon, en plus des lactates, du pH, le taux HbCO, les gaz du sang PaO₂ et une numération globulaire (NFS) ;
- Enfin la mesure du CO expiré permet à la mère de prendre conscience du lien entre ses cigarettes et/ou son exposition au tabagisme passif, le taux anormalement élevé de CO expiré et le risque de manque d'oxygène pour son bébé.

En définitive, les résultats de cette étude constituent un argument supplémentaire en faveur de la mesure du CO expiré, à réaliser chez toutes les parturientes en salle d'accouchement, aussi systématiquement et facilement que pour la prise de la pression artérielle y compris dans les situations d'urgence et à tout le moins dans celles-ci de penser à réaliser un prélèvement sur sang du cordon pour le dosage de l'HbCO, une NFS en plus des gaz du sang, du pH et des lactates. L'élévation très significative de l'HbCO (3,64 %) chez les nouveau-nés de mères dont le CO expiré est > 14 ppm soulève la question non résolue des avantages ou des risques éventuels de l'administration d'oxygène pendant le travail (Burd J. et al., 2021) (147).

Chapitre IV. Impact du tabagisme sur le risque de GEU : levier pour la prévention(cf. annexe 3)

IV.1. Introduction

Une revue systématique de la littérature, nous a permis de confirmer le lien causal entre tabagisme et grossesse extra-utérine (GEU).

L'analyse réalisée avec le Pr Yves AUBARD d'une série de 304 GEU traitées au CHU de Limoges, entre 2009 et 2017, nous a conforté dans la nécessité de mieux dépister et prendre en charge le tabagisme, actif et passif, des femmes, traitées, médicalement ou chirurgicalement, pour GEU.

L'incidence des GEU, actuellement en augmentation dans le monde, est passée en France de 15,8 à 20 pour 1000 grossesses soit plus de 16 000 cas par an (148). L'augmentation de la prévalence, attribuée à l'augmentation des infections sexuellement transmises ou du recours au stérilet au cuivre, est due aussi à l'extension de l'épidémie tabagique chez les femmes en âge de procréer.

Dans les pays industrialisés, la GEU, avec une incidence de 1 à 2% des grossesses, est la première cause de mortalité maternelle en début de grossesse (149). En France, la GEU a représenté 1,2% à 3,5% des décès maternels (16 décès de 2001 à 2006, 5 décès de 2007 à 2009, 3 décès de 2010 à 2012).

Presque toutes les GEU se localisent dans la trompe (98%), les 2% restantes dans la corne ou le col de l'utérus, l'abdomen ou l'utérus (150).

Dans notre pays, le tabagisme des femmes âgées de 20 à 44 ans reste à un niveau élevé voisin de 30 % et pour celles de moins de 20 ans à environ 22 % avec des pourcentages encore plus élevés en fonction des conditions socio-économiques, du niveau de formation ou dans certaines régions.

La mesure du CO expiré et la prise en charge adaptée de l'arrêt du tabac, recommandés par la conférence de consensus « grossesse et tabac », pourraient contribuer à diminuer la prévalence de femmes fumeuses et ainsi diminuer la survenue des GEU ou leur récurrence.

IV.2. Méthode et résultats

Nous avons réalisé, d'une part, une analyse des 304 GEU prises en charge au CHU de Limoges entre 2009 et 2017 et d'autre part, une recherche bibliographique systématique concernant le lien entre tabac et GEU. Cette recherche réalisée par l'interrogation des bases documentaires Medline et Embase en utilisant les mots clés : [smoking and ectopic pregnancy] a permis d'identifier les études analysées ci- dessous.

L'analyse rétrospective des GEU traitées chirurgicalement au CHU de Limoges entre 2009 et 2017 a concerné 301 observations avec statut tabagique renseigné (cf. tableau 20). Dans le cadre de ce travail*, il n'a pas été possible de réaliser une étude cas-témoins visant à confirmer la corrélation entre tabac et GEU. Toutefois, nous observons une sur-représentation des fumeuses (47%) par rapport aux femmes enceintes n'ayant pas présenté de GEU (25%) selon les résultats de l'étude Tabac Grossesse Vulnérabilités (TGV) en cours de publication. Nous observons également, parmi les fumeuses, une surreprésentation des femmes ayant un indice de masse corporelle (IMC) de maigre (14%) alors que seulement 3% des femmes non fumeuses ont un IMC <18.5.

Dans l'étude TCAFE décrite ci-dessus (cf. tableau 11 caractéristiques générales des différents groupes FEF et FEnF) 7.1% des FEF avaient un antécédent de GEU alors qu'aucune FEnF n'avait un tel antécédent.

Tableau 21 : GEU et tabagisme : étude observationnelle de 304 GEU

Nombre de GEU (traitées chirurgicalement) 304 GEU entre 2009 – 2017						
N = 304						
Statut tabagique (3 fois non renseigné)	Non fumeuses		Fumeuses		Nombre de cig/jour	
		159	52.8 %	142	47.2%	64
					55	10 à 20
					24	> 20
Type de traitement						
Salpingotomie	40	25.2%	44	31.0%		
Salpingectomie	118	74.2%	98	69.0%		
Expression tubaire	1	-	1	-		
IMC						
< 18,5	5 (3%)		20 (14%)			
18,5 à 24,9	79 (50%)		74 (52%)			
25 à 30	43 (27%)		30 (21%)			
> 30	32 (20 %)		18 (13 %)			

*Communication présentée devant l'Académie nationale de chirurgie à la séance du 14 mars 2018.

Lors de la conférence de consensus de 2004, J Dekeyser-Boccarda, J Milliez (151) avaient déjà apporté une conclusion claire confirmant le lien de causalité entre tabagisme et risque de GEU avec une imputabilité au tabac de 35% du risque de GEU.

Le lien causal entre le tabagisme et GEU a été retrouvé dans de nombreuses publications depuis 1985, celles-ci ont été regroupées en 3 tableaux :

- le tableau 21 pour la période 1985 – 1998 ; le tableau 22 pour la période 1999 – 2009
- le tableau 23 pour la période après 2009.

IV.2.1. Période de 1985-1998

Pour la période de 1985 – 1998, 12 études cas-témoins ont été analysées et sont résumées dans le tableau 21. Dans l'enquête de l'OMS WHO, 1985], le RR ajusté est de 3,1 comparé aux témoins avec grossesse et un RR de GEU lié au tabac augmenté même après ajustement à des facteurs confondants.

Handler et al (152) ont observé un risque très majoré de GEU chez les fumeuses (OR ajusté = 2,5) et un risque dose-effet très net : OR à 2,3 pour 10 à 19 cig/j, OR à 3,2 pour 20 à 29 cig/j et OR à 5 pour plus de 30 cig/j.

Bouyer et al (153) ont observé également un risque de GEU augmenté chez les fumeuses avec une relation dose effet : OR ajusté à 1,5 pour 1 à 9 cig/j ; OR à 2.0 pour 10 à 19 cig/j) et à 2,5 (pour 20 cig/j ou plus). Ces auteurs observent aussi un risque de récurrence de GEU augmenté chez les fumeuses avec une relation dose effet également (Dekeyser-Boccarda, J Milliez et al., 2005) (151)

Tableau 22 - Lien entre tabac et GEU - Etudes cas-témoins 1985 -1998

Auteurs	Année	GEU	Témoins	RR/OR [IC]
WHO	1985	1108	1108	RR* : 3,1 [2,3-4,2]
Chow Wh et al (154)	1988	192	459	RR* : 2,2 [1,4-3 ,4]
Handler A et al (152)	1989	634	4287	OR* : 2,5 [1,9-3 ,2]
Stergachis et al (155)	1991	274	727	RR* : 1,3 [1-1,8]
Kalandidi A et al (156)	1991	70	133	RR* : 2,35 [1,19-4 ,67]
Coste J et al (157)	1991	279	279	OR* : 1,68 [1,11-2 ,55]
Parazzini F et al (158)	1992	120	209	OR* : 1,1 [0,6-2 ,6] >10 cig/j
Phillips RS et al (159)	1992	69	101	OR* : 2,4 [1,2-5 ,1]
Job-Spira et al (160)	1993	624	1247	OR* : 1,5 [1,1-2 ,2] <19 cig/j 2,6 [1,6-4,0] >19 cig/j
Nyongo AO et al (161)	1994	72	72	OR : 2,1
Sarraya M et al (162)	1998	196	1119	OR* : 1,6 [1,4-2 ,7] 1 à 5 cig/j 1,7 [1,1-2 ,8]: 6 à 10 cig/j 3,5[1,4 -8,6]: > 10 cig/j
Bouyer J et al (153)	1998	1366	2445	OR* : 1,5 : <10 cig/j 2,0 : 10 à 19 cig/j 2,5 : ≥ 20 cig/j

OR : Odds Ratio ; [IC] : Intervalle de confiance à 95 % ; RR : Risque relatif
* : OR ou RR ajusté

Pour Coste et al, (157) le risque ajusté de GEU est accru (OR ajusté : 1,68, 1.11-2.35) avec une relation dose- effet : OR à 1,3 pour 1 à 10 cig/j OR à 1,95 pour 11 à 20 cig/j, OR à 2,49 pour 20 cig/j.

IV.2.2. Période 1999 à 2009

En 1999, la grande méta-analyse de Castles et al (163) a confirmé la relation causale entre tabagisme et risque de GEU avec un Odds Ratio à 1,77 (IC 95% : 1.31-2.22).

Bouyer J. et al (164) ont conforté en 2003 leurs résultats précédents et le lien de causalité entre tabagisme et GEU avec une relation dose-effet : OR ajusté à 1,7 pour 1 à 9 cig/j ; 3.1 pour 10 à 19 cig/j et à 3,7 ≥ 20cig/j ; Pour ces auteurs, le risque ajusté de GEU imputable au tabac est de 35%.

Karaer A. et al, (165) dans une étude prospective cas-contrôle, ont retrouvé un OR augmenté à 1,7 chez les femmes fumeuses.

Waylen AL et al (166) dans une méta-analyse sur les effets du tabagisme observés après procréation médicalement assistée (PMA) ont observé un risque de GEU multiplié par 15 chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses : OR à 15,69.

Selon Weigert M. et al, (167) en cours de FIV, le risque de récurrence de GEU était majoré par le

tabac de façon significative ($p = 0,0028$).

Tableau 23 - Lien entre tabac et GEU : publications de la période 1999 à 2009

Auteurs	Année	GEU	Témoins	RR/OR *[IC]
Castles A et al (163)	1999	Méta-analyse		OR : 1,77 [1.31-2.22]
Aronsen L. et al (168)	2002	Enquête sur 9237 femmes		RR : 1,5 [1,1-1,9]
Bouyer J et al (164)	2003	803	1683	OR* : 1,7 [1,2-2,4] 1 à 9 cig/j : 3,1 [2,2 -4,3] 10 à 19 cig/j : 3,9 [2,6-5,9] ≥ 20 cig/j
Brodowska A et al (169)	2005	214	215	OR augmenté : $p = 0,0001$
Karaer A et al (165)	2006	225	375	OR* : 1,7
Roelands J et al (170)	2009	2122	11 566	OR : 5,4 [4,6-6,3]
Waylen Al et al (166)	2009	Méta-analyse en PMA		OR : 15,69 [2,87-87,76]
Weigert M et al (167)	2009	633	211	Risque de récurrence augmenté : $p < 0,0028$

RR : Risque Relatif ; OR : Odds-Ratios ; OR* : OR ajusté

IV.2.3. Période après 2009 (tableau 23)

Les études publiées après 2009, ont confirmé que le tabagisme actif augmentait de façon causale le risque de GEU. Ces études sont résumées dans le tableau 23. Certaines publications ont montré également que le risque était amplifié en cas de tabagisme actif associé à un tabagisme passif avéré.

Le rapport du Surgeon General de 2014 avait, quant à lui, conclu que les preuves du lien causal entre le tabagisme actif et l'augmentation du risque de GEU étaient suffisantes (U.S. DHHS, 2014)(171).

Dans l'étude de Gaskins AJ, et al., (172) publiée en 2018 portant sur une cohorte de 41 327 femmes enceintes, (29 445 jamais fumeuses, 8774 anciennes fumeuses, 3108 fumeuses actives) il existait une différence significative ($p < 0.001$) du risque de GEU selon le statut tabagique (39% de fumeuses ou anciennes fumeuses dans le groupe GEU versus 29 % dans le groupe n'ayant pas présenté de GEU). Le risque de GEU était augmenté de 73% ; (RRa : 1.73 ; IC 95% 1.28-2.32) chez les fumeuses comparativement aux femmes n'ayant jamais fumé. Dans cette grande cohorte la relation dose-effet, entre risque de GEU et nombre quotidien de cigarettes fumées a été confirmée : RRa : 1.61 (0.97-2.68) pour 5 à 14 cig/j ; RRa = 1.85 ; IC 95% : 1.25-2.74) pour ≥ 15 cig/j. D'autre part, l'excès de risque de GEU n'était plus observé pour les anciennes fumeuses depuis au moins 10 ans (RRa : 0.90 ; IC 0.60-1.33) mais persistait en cas de sevrage inférieur à 5ans (RRa : 1.37 ; IC 95% : 0.98-1.92) ou en cas de

sevrage entre 6 et 10 ans (RRa : 1.35 ; IC 95% : 0.95-1.93).

Tableau 24 : Lien entre tabac et GEU : Etudes publiées après 2009

Année	GEU	Témoins	OR	
Nawrot TS et al., 2013 (173)	méta-analyse portant 10 632 femmes		OR : 1,77 [1,31 – 2, 22]	si tabagisme passif
Li C et al., 2014 (174)	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
	353	249	OR : 1,72 [1,41 – 2, 10]	si tabagisme passif fréquent
Moini A et al., 2014 (175)	83	340	OR : 1,70 [1,05 – 2, 85]	si tabagisme passif
Hyland A et I., 2015 (176)	Cohorte : 80 762 femmes enceintes*		OR : 1,43 [1,10 – 1, 86]	-
			OR : 1,61 [1,16 – 2, 24]	si tabagisme passif élevé**
Gaskins AJ, et al., 2018 (172)	Cohorte : 116 430 infirmières*		RRa : 1.22 (0.97-1.56)	
	Jamais fumeuses : 29 445			
	Anciennes fumeuses : 8774			
	Fumeuses actives : 3108			

*WHIOS : Women's Health Initiative Observational Study :

**Tabagisme passif élevé : >10 ans enfance et travail ou > 20 ans au domicile.

*** RRa : Risque relatif ajusté

Le rapport américain du Surgeon General de 2014 avait conclu que les données probantes étaient suffisantes pour déduire une relation causale entre tabagisme actif maternel et GEU (U.S. DHHS, 2014 p487)(177).

Le lien causal entre tabagisme actif et augmentation importante du risque de GEU, avec effet dose ou amplificateur du tabagisme passif, est démontré clairement , la femme fumeuse active, étant souvent exposée au tabagisme passif de son conjoint fumeur.

Même si le dernier rapport du Surgeon General n'a pas fourni de conclusion concernant l'arrêt du tabagisme et la GEU (U.S. DHHS) p 323, 2020) (171), l'analyse des publications des 35 dernières années autorise à dégager des propositions pertinentes pour une meilleure prévention et prise en charge des GEU chez les femmes fumeuses ou exposées au tabagisme passif.

IV.3. Mesure du CO expiré : levier pour la prévention ?

La mesure du CO expiré, au cours des consultations de suivi de grossesse est le moyen clinique le plus facile pour diagnostiquer et évaluer objectivement le tabagisme, actif et/ou passif, des femmes enceintes (Delcroix et al., 2006) (2). La valeur seuil du CO expiré (ppm), la plus pertinente pour distinguer, les non-fumeuses ou les non exposées au tabagisme passif, des fumeuses ou exposées est ≥ 3 ppm (Reynolds et al., 2018) (23).

D'autre part, les femmes fumeuses et/ou exposées au tabagisme passif, sont plus à risque de présenter des conditions socio-économiques défavorables (score EPICES élevé ou faible niveau d'études et /ou une GEU). Aussi, ces femmes à risque de GEU ou présentant une GEU devraient pouvoir bénéficier d'un soutien global et de mesures adaptées de prise en charge de l'arrêt du tabac (Wislon SM et al., 2018) (178), (Chamberlain C et al., 2017) (179), (U.S. DHHS, 2014).(50)

Le pourcentage estimé de GEU attribuable au tabac étant d'environ 35%, la prévalence de la GEU étant d'environ 2% (des grossesses reconnues) c'est environ 5000 femmes fumeuses qui présentent chaque année en France une GEU en lien avec leur tabagisme. Pour ces dernières, la prise en charge de l'arrêt du tabac ou la prévention du tabagisme passif devrait être réalisée en même temps que le traitement médical ou chirurgical de leurs GEU.

Même s'il faut, pour la prévention du risque de récurrence ou plutôt de la persistance du surrisque de GEU attendre jusqu'à 10 ans de sevrage pour que le risque redevienne identique à celui des non-fumeuses, beaucoup d'autres bénéfices, sont obtenus avec l'arrêt de la cigarette ou de l'exposition à la fumée de celle-ci. Ces nombreux bénéfices immédiats obtenus sont d'autant plus grands que le sevrage est obtenu avant la grossesse. Ces bénéfices sont observés sur le plan de la fertilité ou des complications obstétricales (fausse couche, placenta inséré bas, hématome rétro-placentaire (HRP), accouchement prématuré RPM, RCIU, MFIU, malformations, et aussi des complications médicales sévères fréquentes en particulier les complications thrombo-emboliques. (Elgendy Y et al., 2020) (180).

Chapitre V. Discussion générale

Discussion générale

La recherche TCAFE engagée depuis 2016, au CHU de Limoges sous la direction des Professeurs Yves Aubard, Tristan Gauthier, Pierre Marquet et leurs équipes avait pour objectif principal, en apportant des données probantes, de justifier l'intérêt clinique majeur de la mesure du CO en montrant son impact positif sur le taux d'arrêt du tabac pendant la grossesse, et les indicateurs de qualité des soins périnataux notamment poids de naissance ou âge gestationnel.

Compte tenu des effectifs réduits de chacun des 2 groupes de FEF, 39 pour le groupe contrôle, 31 pour le groupe expérimental, il n'a pas été possible dans le cadre de cette étude TCAFE, de confirmer à ce stade, l'impact positif de la mesure du CO sur le taux d'arrêt du tabac en cours de grossesse (6/39 soit 15.4% dans le groupe contrôle ; 5/3 soit 16.1% dans le groupe mesure CO.

Néanmoins les conditions rigoureuses mises en place pour l'étude TCAFE ont montré des **résultats intéressants**, utiles en termes de santé publique :

la mesure du CO expiré, avec explication du résultat en consultation de suivi de grossesse, apporte un réel service médical rendu, **notamment en termes de gain** de poids de naissance que de diminution objective de l'exposition du fœtus au tabagisme maternel, actif ou passif et par conséquent d'amélioration de l'oxygénation foetale comparativement aux options de traitements habituels.

En effet, les nouveau-nés des mères ayant bénéficié de la mesure du CO expiré avec explication du résultat ont un poids de naissance moyen de 3241 g \pm 499, supérieur de 295 g à celui des nouveau-nés des mères ayant bénéficié des soins habituels retrouvé quant à lui à 2946 \pm 476 g.

La mesure du CO expiré durant la grossesse ou à l'accouchement faisait clairement partie des recommandations de la conférence de consensus « grossesse et tabac » de 2004 (1). Malgré cette recommandation et bien que cette mesure clinique soit diagnostique pour la sage-femme ou l'obstétricien, informative pour la femme enceinte, elle n'est pas entrée dans la pratique courante des consultations de suivi de grossesse ni non plus en salles de naissance. Jusqu'à ce jour, selon le rapport d'experts CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse (Grangé G. et al., 2020) (181) et celui sur la prise en charge non pharmacologique du sevrage tabagique pendant la grossesse (Peyronnet V et al., 2020) (182), la mesure du CO expiré n'influence pas l'arrêt du tabac mais un crédit lui est accordé pour « établir une alliance thérapeutique ».

Le second rapport, tout en reconnaissant que « le CO-testeur est important dans l'alliance thérapeutique avec la femme enceinte fumeuse, considère qu'en « l'état actuel des connaissances et d'accessibilité à cette méthode, son utilisation systématique n'est pas recommandée ».

Les experts de ces rapports précisent à cet égard « il n'est pas recommandé d'appliquer... signifie que la littérature n'a pas démontré que l'intervention avait une efficacité thérapeutique ou qu'elle ne diminuait pas les risques associés au tabagisme : il est donc recommandé de ne pas appliquer cette intervention. Les résultats de la recherche TCAFE montrent les bénéfices du rétrocontrôle par la mesure du CO expiré sur le poids de naissance et la diminution du niveau d'exposition fœtale au tabagisme maternel actif et passif.

Des moyens complémentaires devraient permettre d'engager concomitamment la recherche sur la e-cigarette, utilisée par certaines femmes enceintes fumeuses malgré la recommandation de ne pas l'utiliser

La mesure du CO expiré durant la grossesse ou à l'accouchement faisait clairement partie des recommandations de la conférence de consensus « grossesse et tabac » de 2004 (1). Malgré cette recommandation et bien que cette mesure clinique soit diagnostique pour la sage-femme ou l'obstétricien, informative pour la femme enceinte, elle n'est pas entrée dans la pratique courante des consultations de suivi de grossesse ni non plus en salles de naissance. Jusqu'à ce jour, selon le rapport d'experts CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse (Grangé G et al., 2020) (181) et celui sur la prise en charge non pharmacologique du sevrage tabagique pendant la grossesse (Peyronnet V et al., 2020) (182), la mesure du CO expiré n'influence pas l'arrêt du tabac mais un crédit lui est accordé pour « établir une alliance thérapeutique ».

Le second rapport, tout en reconnaissant que « le CO-testeur est important dans l'alliance thérapeutique avec la femme enceinte fumeuse, considère qu'en « l'état actuel des connaissances et d'accessibilité à cette méthode, son utilisation systématique n'est pas recommandée ».

Les experts de ces rapports précisent à cet égard « il n'est pas recommandé d'appliquer... signifie que la littérature n'a pas démontré que l'intervention avait une efficacité thérapeutique ou qu'elle ne diminuait pas les risques associés au tabagisme : il est donc recommandé de ne pas appliquer cette intervention.

Les résultats de la recherche TCAFE **apportent des connaissances supplémentaires sur la mesure du CO expiré et les bénéfices du rétrocontrôle** de celle-ci sur le poids de naissance et la diminution du niveau d'exposition fœtale au tabagisme maternel actif et/ou passif.

Les bénéfices de la mesure du CO expiré de la recherche T-CAFE

Même si le trop faible nombre de FEF empêche pour l'instant de conclure sur l'impact positif de la mesure du CO expiré sur le taux d'arrêt. La recherche TCAFE a néanmoins pu établir plusieurs autres **bénéfices de l'arrêt du tabagisme** sur le poids de naissance et le niveau d'exposition fœtale au tabagisme maternel évalué par le nombre journalier de cigarettes fumées et objectivé par le taux de CO expiré (ppm) et d'HbCO fœtale (%).

Les résultats trouvés et déjà détaillés ci-dessus, nous autorisent à opposer les arguments suivants au développement de la partie 3 du rapport d'experts déjà cité (Peyronnet V et al., 2020) (182).

Les valeurs seuils de CO expiré retenues entre 0 et 5 ppm définissant les non-fumeurs, entre 6 et 10ppm signant un tabagisme passif ou actif peu important supérieur à 10 ppm un tabagisme actif et se rapportant aux recommandations émises en 2014 par la HAS (183) ne correspondent pas à la valeur seuil optimale ≥ 3 ppm calculée par Reynolds MCE et al. 2018 (23) ni non plus à notre expérience clinique nous ayant fait intégrer celle-ci dans le flyers « Mesure du monoxyde de carbone (CO) » vous êtes ici dans une maternité sans tabac (cf. annexe 3 ; 4 p), à remettre à chaque femme enceinte fumeuse bénéficiant de la mesure du CO expiré

Aucune des méta-analyses ou études retenues ne concernait spécifiquement les femmes enceintes fumeuses et ou le rétrocontrôle réalisé par la mesure du CO expiré (Clair C et al., 2019) (184), (Chamberlain et al., 2017) (185), (Cope GF et al., 2003) (186), (Valb A et al., 1994) (187), (Stotts AL et al., 2009)(188), (Pattern CA et al., 2019) (189).

Notre étude publiée en 2012 déjà citée et qui avait impliqué 40 maternités des 356 « maternités sans tabac » ayant signé la charte en 2009 et 9141 femmes enceintes fumeuses (FEF) avait montré que les FEF ayant bénéficié d'au moins une mesure du CO expiré en anténatal présentaient un taux d'arrêt significativement plus élevé que celles n'en ayant pas bénéficié. Cependant cette étude comportant, des lacunes méthodologiques et des biais importants, nous privait de la possibilité de tirer une conclusion non-contestable sur les bénéfices en particulier sur le poids de naissance, de la mesure du CO expiré (5).

Les conditions rigoureuses mises en place pour l'étude TCAFE ont montré que la mesure du CO expiré, avec explication du résultat en consultation de suivi de grossesse apporte un réel service médical rendu, notamment aussi bien en termes de gain de poids de naissance que de diminution objective de l'exposition du fœtus au tabagisme maternel, actif ou passif, comparativement aux options de traitements habituels.

En effet, les nouveau-nés des mères ayant bénéficié de la mesure du CO expiré avec explication du résultat ont un poids de naissance moyen de 3241 g \pm 499, supérieur de 295 g à celui des nouveau-nés des mères ayant bénéficié des soins habituels retrouvé quant à lui à 2946 \pm 476 g.

Dix ans après, les enseignements et bénéfices de celle-ci **montrés** dans l'étude TCAFE sont les suivants :

Augmentation significative du poids de naissance moyen de 295 g comparativement aux FEF groupe contrôle ;

Diminution de l'exposition du fœtus au tabagisme, actif et ou passif, de sa mère **montrée** par la diminution significative de 0.37% du taux d'HbCO sur sang du cordon (0.76 ± 1.15 versus 1.13 ± 1.37) ;

Diminution significative du nombre quotidien de cigarettes (près de trois : 9.5 ± 6.1 à 6.7 ± 5.4) versus augmentation de deux cigarettes dans le groupe des FEF contrôle (13.5 ± 5.7 à 15.6 ± 10.7) indicateur montrant l'évolution des représentation et comportement des mères vis-à-vis de la cigarette ou de l'exposition au tabaisme passif selon qu'elles bénéficient ou non de la mesure du CO expiré.

Le manque de puissance, lié au nombre restreint des FEF dans chacun des deux groupes randomisés nous prive de pouvoir conclure pour l'instant concernant le taux d'arrêt du tabagisme durant la grossesse.

En définitive, les résultats significatifs rappelés ci-dessus **montrent** le **grand** bénéfice de la mesure du CO expiré avec explication du résultat, réalisée en routine des consultations prénatales, en particulier sur le poids de naissance et la diminution de l'exposition fœtale au tabagisme actif et ou passif, lié au changement de comportement de la mère vis-à-vis de la cigarette.

Concernant l'impact de la mesure du CO expiré en salle naissance

Les résultats de l'étude sur l'impact de taux élevés du CO expiré > 14 ppm sur le risque d'anomalies du RCF, de réduction du poids de naissance, d'oxycarbonisme notoirement et anormalement, élevé montrent la valeur diagnostique ou prédictive le risque apporté par l'évaluation du CO expiré de la mère à son entrée en salle d'accouchement.

En salle de travail, la mesure du CO expiré, pour des valeurs de CO expiré ≥ 21 ppm, permet de prédire non seulement : un oxycarbonisme très élevé $\geq 6.5\%$, ou une réduction importante du poids de naissance, mais aussi un risque plus élevé d'anomalies pathologiques du RCF.

Un taux particulièrement élevé, supérieur à 21 ppm est un indicateur prédictif avec une sensibilité de 66% d'anomalies pathologiques du RCF, celles-ci étant révélatrices de risque plus élevé d'hypoxie et ou de pré-acidose fœtale. Un taux de CO expiré maternel > 14 ppm est aussi indicateur objectif d'un oxycarbonisme fœtal anormal et très élevé ($3.64 \pm 1.66\%$ versus 0.22 ± 0.50) et d'une diminution significative de 218 g du poids de naissance moyen (29977 ± 406 g versus 3195 ± 430 g) comparativement aux mères ayant un CO expiré < 5 ppm.

Enfin la mesure du CO expiré en salle de naissance représente pour la sage-femme une chance supplémentaire diagnostique et pour la mère une chance supplémentaire d'information éclairée.

Concernant l'impact du tabagisme sur le risque de GEU : levier pour la prévention :

L'analyse rétrospective de 304 observations de GEU traitées au CHU de Limoges, nous a donné l'opportunité d'effectuer une revue systématique de la littérature de ces 35 dernières années. Cette revue nous a permis de conclure à un lien causal entre tabagisme, actif ou passif et risque de GEU, avec près de 35% des GEU imputables au tabagisme.

La relation dose-effet a été retrouvée dans toutes les études ayant évalué le risque de GEU en fonction du nombre journalier de cigarettes fumées ou du niveau d'exposition au tabagisme passif.

Ces résultats en montrant le rôle causal, dose-effet du tabac sont un argument probant pour conseiller à chaque femme fumeuse d'arrêter de fumer ou d'être exposée au tabagisme passif, lié essentiellement à la présence d'un conjoint fumeur. Autant pour le diagnostic que pour l'évaluation du niveau d'exposition tabagique ou encore pour créer ou renforcer l'alliance thérapeutique, la mesure du CO expiré est essentielle pour la prise en charge de l'arrêt du tabac en même temps que le traitement médical ou chirurgical de la GEU.

Cette mesure est essentielle, pas uniquement pour optimiser les conditions de la prise en charge de l'arrêt mais aussi pour prévenir le risque de la récurrence de GEU et des autres complications liées à la poursuite du tabac. En effet, le tabagisme actif ou passif augmente significativement non seulement le risque de complications gynéco-obstétricales (vaginose, GEU, fausse couche, placenta prævia, HRP, RCIU, RPM, Accouchement prématuré, petit poids de naissance, malformations mais aussi médicales plus ou moins graves (parodontite, asthme, BPCO, maladie thromboembolique veineuse).Annexe 6.5

La prévention du tabagisme féminin, actif ou passif, ou la prise en charge de l'arrêt de celui-ci, en même temps que le traitement médical ou chirurgical de la GEU, pour les femmes fumeuses peut être un moyen très efficace pour diminuer le risque de GEU ou sa récurrence. Dans cette situation, la mesure du CO expiré, si elle était intégrée à la routine des soins en gynécologie-obstétrique, pourrait sûrement mieux évaluer le niveau d'exposition tabagique, active ou passive, et probablement contribuer à une meilleure prévention du tabagisme passif et ou prise en charge des femmes fumeuses (Delcroix M-H, 2022) (190). Annexe 6.6.

Conclusion et perspectives

Les perspectives ouvertes par ces premiers résultats significatifs sont très grandes. Ces résultats invitent à poursuivre la recherche : il conviendrait pour cela de trouver le(s) soutien(s) financier(s) pour consolider et amplifier les résultats de la recherche TCAFE ; en réalisant une étude en multicentrique. Celle-ci permettrait d'obtenir dans un délai raisonnable, le nombre initialement de 600 femmes enceintes fumeuses, de renforcer le fort impact positif de la mesure du CO expiré notamment en terme d'arrêt du tabagisme durant la grossesse, et réduction du petit poids de naissance < 2500. Elle permettrait de confirmer parallèlement les résultats encourageants décrits ci-dessus et l'intérêt des dosages toxicologiques, en plus du cadmium placentaire* en lien avec d'autres toxiques en particulier la plupart des autres cancérigènes en les comparant à un indicateur d'exposition tabagique comme l'anabasine et/ou la nicotine.

Des moyens complémentaires devraient permettre d'engager concomitamment la recherche sur la e-cigarette, utilisée par certaines femmes enceintes fumeuses malgré la recommandation de ne pas l'utiliser.

D'autre part, les résultats probants obtenus sont suffisants pour développer dès à présent des actions de formation, prévention et prise en charge du tabagisme actif ou passif des femmes enceintes fumeuses sur le modèle d'actions concrètes dont nous avons l'habitude (cf. annexe 4 11p). Formation des sages-femmes et autres professionnels de la périnatalité consultés par les femmes fumeuses, enceintes ou désirant le devenir, avec l'objectif d'améliorer la prévention du tabagisme, actif ou passif, ou la prise en charge de son arrêt en intégrant la méthodologie « mesure du CO expiré » et la prise en charge du conjoint fumeur.(Cf. annexe 6.5 et 6.6)

Parallèlement à ces actions de formation ciblées, il conviendra aussi d'évaluer les indicateurs de qualité des soins en périnatalité en lien avec l'arrêt du tabac durant la grossesse et avec l'amélioration des indicateurs de morbidité et mortalité périnatales mais aussi les indicateurs de morbidité infantile à moyen et long termes.

Ces perspectives permettent d'espérer organiser les soins en périnatalité réellement centrés sur le patient : « femmes fumeuses ou exposées au tabagisme passif ou enfant à naître exposé à la fumée de tabac parentale en diagnostiquant mieux leur situation clinique et en répondant mieux à leurs besoins réels. La méthodologie mesure du CO expiré avec explication du résultat sur la qualité de l'oxygénation fœtale ou sur l'impact du tabagisme passif en consultation de suivi de grossesse ou même en salle de naissance permet l'accès à des soins

prénataux de qualité en proximité comme en recours et de faire bénéficier chaque femme de la qualité relationnelle et informative qui lui est due.

Ainsi, il est possible d'espérer, qu'à l'avenir, les enfants à naître puissent, en cessant d'être exposés à la fumée de tabac, maternelle ou paternelle, être oxygénés et se développer normalement.

Références bibliographiques

1. ANAES, Alliance Contre le Tabac, Association Périnatalité Prévention Recherche Information, Ligue Nationale Contre le Cancer, Réseau Européen Hôpital Sans Tabac, Réseau Hôpital Sans Tabac. [Consensus conference on pregnancy and smoking, 7-8 October 2004, Lille, France]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2005;34 Spec No 1:3S8-480.
2. 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 [Internet]*. 1 sept 2006;5(3):119-24. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637408806760394>
3. Demiguel V, Blondel B, Bonnet C. Evolution de la consommation de tabac à l'occasion d'une grossesse en France 2016. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;694-703.
4. Delcroix M, Gomez C, Marquis P, Guibert J. Tabac, fertilité et grossesse. EMC, Elsevier Masson Gynécologie/Obstétrique. 2007;1-16.
5. Delcroix MH, Gomez C, Dautzenberg B, Marquis P, Dognin C. Grossesse et tabac : les leçons de trois études pour améliorer les pratiques professionnelles. *Rev Sage-Femme [Internet]*. 1 avr 2012;11(2):81-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637408812000284>
6. Longo LD. Carbon Monoxide: Effects on Oxygenation of the Fetus in Utero. *Science [Internet]*. 29 oct 1976;194(4264):523-5. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/science.973133>
7. Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol [Internet]*. 1 sept 1977;129(1):69-103. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937877908249>
8. Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep. *Am J Physiol-Heart Circ Physiol [Internet]*. mars 1977;232(3):H324-30. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajpheart.1977.232.3.h324>
9. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. In *J Obstet Gynecol*, 2000;833-8.
10. Mathieu D, Nolf M, Durocher A, Saulnier F, Frimat P, Furon D, et al. Acute carbon monoxide intoxication. Treatment by hyperbaric oxygen and risk of late sequelae. *Clin Toxicol*. 1989;2:315-24.
11. Myers RA, Snyder SK, Emhoff TA. Subacute sequelae of carbon monoxide poisoning. *Ann Emerg Med [Internet]*. 1 déc 1985;14(12):1163-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0196064485810222>
12. Roughton FJW, Darling RC. The effect of carbon monoxide on the oxyhemoglobin dissociation curve. *Am J Physiol-Leg Content [Internet]*. mars 1944;141(1):17-31. Disponible sur: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/ajplegacy.1944.141.1.17>
13. Brochot C, Aubry E, Fline M-H, Deruelle P, Storm L, Houfflin Debarge V. SFRP-06 – Recherche expérimentale – Effets du tabagisme passif maternel sur la circulation fœto-

placentaire. EM-Consulte [Internet]. 1 juin 2008;1033. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092693X08724242>

14. Bureau MA, Monette J, Shapcott D, Paré C, Mathieu JL, Lippé J, et al. Carboxyhemoglobin Concentration in Fetal Cord Blood and in Blood of Mothers Who Smoked During Labor. *Pediatrics* [Internet]. 1 mars 1982;69(3):371-3. Disponible sur: <https://doi.org/10.1542/peds.69.3.371>
15. Sen S, Peltz C, Beard J, Zeno B. Recurrent Carbon Monoxide Poisoning From Cigarette Smoking. *Am J Med Sci* [Internet]. 1 nov 2010;340(5):427-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002962915314634>
16. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice Recommendations in the Diagnosis, Management, and Prevention of Carbon Monoxide Poisoning. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. déc 2012;186(11):1095-101. Disponible sur: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201207-1284CI>
17. 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):10-5.
18. Delcroix M, Gomez C. Conseil minimal et mesure du monoxyde de carbone expiré chez les femmes enceintes : comment intégrer la promotion de la santé dans la prévention. *Éducation Patient Enjeux Santé*. 2004;(22):42-8.
19. Braillon A, Lansac J, Delcroix M, Gomez C, Dubois G. [Tobacco and pregnancy: France always bad pupil]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* [Internet]. 1 févr 2010;39(1):1-2. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2010.01.003>
20. Delcroix M, Gomez C, Marpeau L. Conduites addictives et grossesse. *Tabac in Traité d'obstétrique coordonnée par Loïc Marpeau*. Elsevier Masson. 2010;332-7.
21. Delcroix M, Gomez C. Addictions et grossesse : tabac, alcool, cannabis, drogues. In *Soins en Gynécologie obstétrique*. Maloine. 2005;239-59.
22. Bittoun R. Carbon Monoxide Meter: The Essential Clinical Tool — the 'Stethoscope' — of Smoking Cessation. *J Smok Cessat* [Internet]. déc 2008;3(2):69-70. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/journal-of-smoking-cessation/article/carbon-monoxide-meter-the-essential-clinical-tool-the-stethoscope-of-smoking-cessation/7D9499C3605B54D950FD8B01FE5D5B24#>
23. 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* [Internet]. 1 juill 2018;8(7):e022089. Disponible sur: <https://bmjopen.bmj.com/content/8/7/e022089>
24. 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* [Internet]. 1 oct 2013;38(10):2547-50. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460313001445>
25. Higgins ST, Heil SH, Badger GJ, Mongeon JA, Solomon LJ, McHale L, et al. Biochemical verification of smoking status in pregnant and recently postpartum women. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2007;15(1):58-66.

26. 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* [Internet]. 1 févr 2019;233:6-11. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211518311060>
27. Jarvis MJ, Belcher M, Vesey C, Hutchison DC. Low cost carbon monoxide monitors in smoking assessment. *Thorax* [Internet]. nov 1986;41(11):886-7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC460516/>
28. Astrup P. Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure. *Br Med J* [Internet]. 25 nov 1972;4(5838):447-52. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1786737/>
29. Gupta RK, Gupta RC. Chapter 68 - Placental Toxicity. In: Gupta RC, éditeur. *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017. p. 1301-1325. Doi: 10.1016/B978-0-12-804239-7.00068-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128042397000688>
30. Carter AM. Evolution of Factors Affecting Placental Oxygen Transfer. *Placenta*. 1 mars 2009;30:19-25.
31. Bouhours-Nouet N, May-Panloup P, Coutant R, de Casson FB, Descamps P, Douay O, et al. Maternal smoking is associated with mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. janv 2005;288(1):E171-177.
32. Rueda-Clausen CF, Morton JS, Davidge ST. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. *Cardiovasc Res*. 1 mars 2009;81(4):713-22.
33. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, Chervenak FA, Figueras F, Grunebaum A, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med*. 2008;36(4):277-81.
34. Froggatt S, Reissland N, Covey J. The effects of prenatal cigarette and e-cigarette exposure on infant neurobehaviour: A comparison to a control group. *EClinicalMedicine*. 1 nov 2020;28:100602.
35. Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern. *Neurotoxicol Teratol*. 1 mai 2015;49:31-40.
36. Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 août 2011;178(1):51-8.
37. Coleman-Cowger VH, Oga EA, Peters EN, Mark K. Prevalence and associated birth outcomes of co-use of Cannabis and tobacco cigarettes during pregnancy. *Neurotoxicol Teratol*. 1 juill 2018;68:84-90.
38. Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ, Solomon L, Heil SH, Higgins ST. Maternal smoking and its association with birth weight. *Obstet Gynecol*. nov 2005;106(5 Pt 1):986-91.
39. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol*. 15 oct 2001;154(8):694-701.

40. 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.
41. 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.
42. Delcroix MH, Gomez C. Grossesse et tabac, des complications obstétrico-périnatales à la prise en charge. *Sages-Femmes.* 2022;(n°1):15-9.
43. 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.
44. 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. *Alcohol.* 1 août 2018;70:43-9.
45. Voigt M, Briese V, Jorch G, Henrich W, Schneider KTM, Straube S. The Influence of Smoking during Pregnancy on Fetal Growth. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.* oct 2009;213(5):194-200.
46. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, Yeh SJ, Leung C, Chen CY, et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring: A Birth Cohort Study. *Pediatr Neonatol.* 1 févr 2014;55(1):20-7.
47. 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.
48. Bergstra AD, Brunekreef B, Burdorf A. The influence of industry-related air pollution on birth outcomes in an industrialized area. *Environ Pollut.* 2021;269:115741.
49. 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.
50. U.S DHHS. The Health consequences of smoking - 50 years of progress Ectopic pregnancy and spontaneous abortion. US Department of Health and Human Services. 2014;p484-489.
51. 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.
52. Ribot B, Isern R, Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Arija V. Impacto del tabaquismo, la exposición pasiva al tabaco y el dejar de fumar sobre la salud del recién nacido. *Med Clínica.* 22 juill 2014;143(2):57-63.
53. Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Otawa S, Yamagata Z. Association Between Maternal Smoking During Pregnancy and Birth Weight: An Appropriately Adjusted Model From the Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol.* 5 juill 2016;26(7):371-7.

54. Rault E, Garabedian C. [Passive Smoking and Pregnancy - CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines for Smoking Management during Pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. août 2020;48(7-8):578-82.
55. Magee BD, Hattis D, Kivel NM. Role of smoking in low birth weight. *J Reprod Med*. 1 janv 2004;49(1):23-7.
56. Almond D, Chay KY, Lee DS. The Costs of Low Birth Weight*. *Q J Econ*. 1 août 2005;120(3):1031-83.
57. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 1 juin 2005;192(6):1856-62.
58. Ismail H, Chang YL. Sequelae of Fetal Growth Restriction. *J Med Ultrasound*. 1 déc 2012;20(4):191-200.
59. Wei J, Liu CX, Gong TT, Wu QJ, Wu L. Cigarette smoking during pregnancy and preeclampsia risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Oncotarget* [Internet]. 20 oct 2015;6(41):43667-78. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4791258/>
60. Boujenah J. Réponse de Jérémy Boujenah à Gilles Grangé et al., Rapport d'experts et recommandations, CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse gynéco-obstet, *Fertil & Senol*, 2020; 48:625-6. *Fertil & Senol*. 2020;625-6.
61. Newman MG, Lindsay MK, Graves W. Cigarette smoking and pre-eclampsia: their association and effects on clinical outcomes. *J Matern Fetal Med*. 1 janv 2001;10(3):166-70.
62. Gorber SC, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-reported smoking: A systematic review of the relationship between self-reported and cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res*. 1 janv 2009;11(1):12-24.
63. Knight-Agarwal CR, Mellor D, Georgousopoulos EN, Krause B, Coghlan S. Maternal body mass index, smoking status and small for gestational age: an Australian retrospective cohort study. *Public Health*. 1 août 2020;185:381-5.
64. Chang JC, Tarr JA, Holland CL, De Genna NM, Richardson GA, Rodriguez KL, et al. Beliefs and attitudes regarding prenatal marijuana use: Perspectives of pregnant women who report use. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2019;196:14-20.
65. Ko JY, Coy KC, Haight SC, Haegerich TM, Williams L, Cox S, et al. Characteristics of Marijuana Use During Pregnancy — Eight States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2017. *Morb Mortal Wkly Rep*. 14 août 2020;69(32):1058-63.
66. Haight SC, King BA, Bombard JM, Coy KC, Ferré CD, Grant AM, et al. Frequency of cannabis use during pregnancy and adverse infant outcomes, by cigarette smoking status – 8 PRAMS states, 2017. *Drug Alcohol Depend*. 1 mars 2021;220:108507.
67. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol*. 1 avr 2012;27(4):297-304.

68. Wang X, Lee NL, Burstyn I. Smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to preterm birth and small-for-gestational-age in a 2016 U.S. national sample. *Prev Med.* mai 2020;134:106041.
69. 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.* 1 juin 2020;18:101080.
70. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. *Am J Prev Med.* juill 2010;39(1):45-52.
71. Pereira B, Míguez MC, Figueiredo B. Tobacco consumption and spontaneous quitting at the first trimester of pregnancy. *Addict Behav.* 1 janv 2017;64:111-7.
72. Tong VT, England LJ, Rockhill KM, D'Angelo DV. Risks of Preterm Delivery and Small for Gestational Age Infants: Effects of Nondaily and Low-Intensity Daily Smoking During Pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(2):144-8.
73. 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.
74. Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V. Sex-specific differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr.* 1 nov 2006;165(11):757-61.
75. Baba, S., Wikström, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2013;120(4), 456-462.
76. Inoue S, Naruse H, Yorifuji T, Kato T, Murakoshi T, Doi H, et al. Impact of maternal and paternal smoking on birth outcomes. *J Public Health.* 1 sept 2017;39(3):1-10.
77. Blatt K, Moore E, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Association of Reported Trimester-Specific Smoking Cessation and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.* juin 2015;125(6):1452-9.
78. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 févr 2000 [cité 27 mai 2022];182(2):465-72. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937800702407>
79. Källén K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J Public Health* [Internet]. 1 sept 2001;11(3):329-33. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/eurpub/11.3.329>
80. Tsai HJ, Liu X, Mestan K, Yu Y, Zhang S, Fang Y, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on G×E interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet.* 1 mai 2008;123(4):359-69.
81. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1 juill 2016;215(1):109.e1-109.e6.

82. Brotman RM, He X, Gajer P, Fadrosch D, Sharma E, Mongodin EF, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis* [Internet]. 28 août 2014 [cité 27 mai 2022];14(1):471. Disponible sur: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-14-471>
83. Ryckman KK, Simhan HN, Krohn MA, Williams SM. Predicting risk of bacterial vaginosis: the role of race, smoking and corticotropin-releasing hormone-related genes. *Mol Hum Reprod* [Internet]. 1 févr 2009 [cité 27 mai 2022];15(2):131-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/molehr/gan081>
84. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, Schaal JP, Cambonie G, Fresson J, et al. The complex relationship between smoking in pregnancy and very preterm delivery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2004;111(3):258-65.
85. 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-e192514.
86. 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.
87. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1 févr 2000;182(2):465-72.
88. 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*. août 2020;48(7-8):559-66.
89. 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.
90. Wahabi HA, Alzeidan RA, Fayed AA, Mandil A, Al-Shaikh G, Esmaeil SA. Effects of secondhand smoke on the birth weight of term infants and the demographic profile of Saudi exposed women. *BMC Public Health*. 15 avr 2013;13(1):341.
91. 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.
92. 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*. 1 févr 2008;93:F351-61.
93. 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;30:524-7.
94. 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.
95. 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.

96. 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*. 25 janv 2016;11(1):e0147848.
97. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 juill 2009;(3):CD001055.
98. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, Stewart A, Chappell LC, Hunter M, et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ [Internet]*. 27 mars 2009;338:b1081. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/338/bmj.b1081>
99. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2016;215(1):109.e1-6.
100. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: A systematic literature review. *Drug Alcohol Rev [Internet]*. 2010;29(1):81-90. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1465-3362.2009.00098.x>
101. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 20 oct 2015;163(8):622-34.
102. Yan J, Groothuis PA. Timing of prenatal smoking cessation or reduction and infant birth weight: evidence from the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Matern Child Health J*. mars 2015;19(3):447-58.
103. Räisänen S, Sankilampi U, Gissler M, Kramer MR, Hakulinen-Viitanen T, Saari J, et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. *J Epidemiol Community Health*. févr 2014;68(2):159-64.
104. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, Millett C, Basu S, Sheikh A, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health*. sept 2017;2(9):e420-37.
105. Shipton D, Tappin DM, Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA, Chalmers J. Reliability of self reported smoking status by pregnant women for estimating smoking prevalence: a retrospective, cross sectional study. *BMJ [Internet]*. 30 oct 2009;339:b4347. Disponible sur: <https://www.bmj.com/content/339/bmj.b4347>
106. Adams EK, Markowitz S, Kannan V, Dietz PM, Tong VT, Malarcher AM. Reducing Prenatal Smoking: The Role of State Policies. *Am J Prev Med*. 1 juill 2012;43(1):34-40.
107. Nguyen KH, Wright RJ, Sorensen G, Subramanian SV. Association between local indoor smoking ordinances in Massachusetts and cigarette smoking during pregnancy: a multilevel analysis. *Tob Control*. 1 mai 2013;22(3):184-9.
108. Mackay DF, Nelson SM, Haw SJ, Pell JP. Impact of Scotland's Smoke-Free Legislation on Pregnancy Complications: Retrospective Cohort Study. *PLOS Med*. 6 mars 2012;9(3):e1001175.

109. McKinnon B, Auger N, Kaufman JS. The impact of smoke-free legislation on educational differences in birth outcomes. *J Epidemiol Community Health*. oct 2015;69(10):937-43.
110. 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):1782-7.
111. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ*. 14 févr 2013;346:f441.
112. Gomez C. Maternité sans tabac : quelle démarche ? Où en est-on après la conférence de consensus « Grossesse et tabac » ? *Vocat Sage-Femme*. 2005;(n°34):: 21-25.
113. Venisse JL, Grall-Bronnec M. Facteurs psychopathologiques impliqués dans les addictions. In: *Addictologie de Michel LEJOYEUX*. Elsevier MASSON; 2013. p. 37-47. (In *Addictologie*).
114. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* [Internet]. sept 2002 [cité 1 juin 2022];13(5):355-66. Disponible sur: https://journals.lww.com/behaviouralpharm/Abstract/2002/09000/Role_of_dopamine_in_drug_reinforcement_and.8.aspx
115. Di Chiara G, Tanda G, Bassareo V, Pontieri F, Acquas E, Fenu S, et al. Drug Addiction as a Disorder of Associative Learning: Role of Nucleus Accumbens Shell/Extended Amygdala Dopamine. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1999 [cité 1 juin 2022];877(1):461-85. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1749-6632.1999.tb09283.x>
116. Mohand O'Amar-Dari N. Grossesse et tabac: impact du CO expiré sur les foetus en salle de naissance : Etude cas-témoins au Centre Hospitalier Universitaire de Limoges. Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en médecine soutenue le 25 juin 2021.
117. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Physiology of fetal oxygenation and the main goals of intrapartum fetal monitoring. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015;131(1):5-8. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2015.06.018>
118. Garabedian C, Berveiller P, Maisonneuve E. [Interpretation of fetal heart rate with a simple mnemonic]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. sept 2020;48(9):627-8.
119. Carter AM. Evolution of Factors Affecting Placental Oxygen Transfer. *Placenta* [Internet]. 1 mars 2009;30:19-25. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0143400408003792>
120. Lundgren C, Brudin L, Wanby AS, Blomberg M. Ante- and intrapartum risk factors for neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 18 juin 2018;31(12):1595-601. Disponible sur: <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1321628>
121. Martinez-Biarge M, Diez-Sebastian J, Wusthoff CJ, Mercuri E, Cowan FM. Antepartum and Intrapartum Factors Preceding Neonatal Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Pediatrics* [Internet]. 1 oct 2013 [cité 8 avr 2022];132(4):e952-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0511>

122. Schneider H. Oxygenation of the placental–fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 31 août 2011 [cité 6 avr 2022];178(1):51-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569904811001923>
123. Coppens M, Vindla S, James DK, Sahota DS. Computerized analysis of acute and chronic changes in fetal heart rate variation and fetal activity in association with maternal smoking. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 août 2001;185(2):421-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937801805378>
124. Oncken C, Kranzler H, O'Malley P, Gendreau P, Campbell WA. The effect of cigarette smoking on fetal heart rate characteristics. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1 mai 2002;99(5, Part 1):751-5. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029784402019488>
125. Zeskind PS, Gingras JL. Maternal Cigarette-Smoking During Pregnancy Disrupts Rhythms in Fetal Heart Rate. *J Pediatr Psychol* [Internet]. 1 janv 2006;31(1):5-14. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/jpepsy/jsj031>
126. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. juill 2000;107(7):833-8.
127. Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 sept 1977;129(1):69-103. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002937877908249>
128. Ayres-de-Campos D, Arulkumaran S, Panel FIFMEC. FIGO consensus guidelines on intrapartum fetal monitoring: Introduction. *Int J Gynecol Obstet* [Internet]. 2015;131(1):3-4. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.ijgo.2015.06.017>
129. Clerici G, Luzietti R, Di Renzo GC. Monitoring of antepartum and intrapartum fetal hypoxemia: pathophysiological basis and available techniques. *Biol Neonate*. 2001;79(3-4):246-53.
130. Vintzileos AM, Smulian JC. Decelerations, tachycardia, and decreased variability: have we overlooked the significance of longitudinal fetal heart rate changes for detecting intrapartum fetal hypoxia? *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 sept 2016;215(3):261-4. Disponible sur: [https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(16\)30266-6/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(16)30266-6/fulltext)
131. Ugwumadu A. Understanding cardiocotographic patterns associated with intrapartum fetal hypoxia and neurologic injury. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 1 août 2013;27(4):509-36. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693413000400>
132. Da Silva Ghewy L. Evaluation de l'impact des taux de monoxyde de carbone expiré par les mères arrivant en salle de travail sur l'état des nouveau-nés et le mode d'accouchement thèse pour le doctorat en médecine Faculté de Médecine de Limoges. 2011.
133. Nicolaides KH, Economides DL, Soothill PW. Blood gases, pH, and lactate in appropriate- and small-for-gestational-age fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1989;161(4):996-1001.
134. Gomez C, Marquis P. La mesure du monoxyde de carbone en routine clinique: expérience de la maternité Georges Pernin, Sevrage tabagique. oct 2004;n°6 : 8.

135. 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* [Internet]. 1 juill 2020;48(7-8):559-66. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2020.03.025>
136. Joseph KS, Young DC, Dodds L, O'Connell CM, Allen VM, Chandra S, et al. Changes in maternal characteristics and obstetric practice and recent increases in primary cesarean delivery. *Obstet Gynecol* [Internet]. 1 oct 2003 [cité 8 avr 2022];102(4):791-800. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0029784403006203>
137. Mendis R, Flatley C, Kumar S. Maternal demographic factors associated with emergency caesarean section for non-reassuring foetal status. *J Perinat Med* [Internet]. 1 août 2018;46(6):641-7. Disponible sur: <https://www.degruyter.com/document/doi/10.1515/jpm-2017-0142/html>
138. 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* [Internet]. déc 2007;7(1):81. Disponible sur: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-7-81>
139. 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* [Internet]. 1 sept 2009;146(1):37-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211509003698>
140. Cope RB. Chapter 24 - Carbon monoxide: can't see, can't smell, body looks red but they are dead. In: Gupta RC, éditeur. *Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents (Third Edition)* [Internet]. Boston: Academic Press; 2020 [cité 8 avr 2022]. p. 353-71. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128190906000246>
141. Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern. *Neurotoxicol Teratol* [Internet]. 1 mai 2015 [cité 6 avr 2022];49:31-40. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0892036215000343>
142. Dorey A, Scheerlinck P, Nguyen H, Albertson T. Acute and Chronic Carbon Monoxide Toxicity from Tobacco Smoking. *Mil Med* [Internet]. 13 févr 2020 [cité 11 avr 2022];185(1-2):e61-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/milmed/usz280>
143. Retzky SS. Carbon Monoxide Poisoning from Hookah Smoking: An Emerging Public Health Problem. *J Med Toxicol* [Internet]. 1 juin 2017 [cité 11 avr 2022];13(2):193-4. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s13181-017-0617-5>
144. 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* [Internet]. 25 janv 2016 [cité 7 avr 2022];11(1):e0147848. Disponible sur: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0147848>
145. Delcroix MH, Gomez C, Dautzenberg B, Marquis P, Dognin C. Grossesse et tabac : les leçons de trois études pour améliorer les pratiques professionnelles. *Rev Sage-Femme* [Internet]. 1 avr 2012;11(2):81-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1637408812000284>

146. Fallin-Bennett A, Scott T, Fallin-Bennett K, Ashford K. Call to Action to Reduce Tobacco Use During Pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* [Internet]. 1 sept 2019;48(5):563-7. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0884217519300450>
147. Burd J, Quist-Nelson J, Moors S, Raghuraman N, Aly H, Berghella V. Effect of intrapartum oxygen on the rate of cesarean delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM* [Internet]. 1 juill 2021 [cité 11 avr 2022];3(4):100374. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589933321000690>
148. 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* [Internet]. 1 sept 2004;19(9):2014-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humrep/deh399>
149. Farquhar C. Ectopic pregnancy *Lancet* 2005;366:583-591. [Internet]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1786737/>
150. CNEMM INSERM U953. Rapport du Comité National d'experts sur la mortalité maternelle en France 2010.
151. Dekeyser-Boccarda J, Milliez J. Tabac et grossesse extra-utérine : y a-t-il un lien de causalité ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod* [Internet]. 1 avr 2005 [cité 30 mai 2022];34:119-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0368231505829783>
152. Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* [Internet]. sept 1989;79(9):1239-42. Disponible sur: <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.79.9.1239>
153. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Job-Spira N. [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1 mars 1998;46(2):93-9.
154. Chow WH, Daling JR, Weiss NS, Voigt LF. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1 févr 1988;71(2):167-70.
155. Stergachis A, Scholes D, Daling JR, Weiss NS, Chu J. Maternal Cigarette Smoking and the Risk of Tubal Pregnancy. *Am J Epidemiol* [Internet]. 15 févr 1991;133(4):332-7. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a115885>
156. Kalandidi A, Doulgerakis M, Tzonou A, Hsieh CC, Aravandinos D, Trichopoulos D. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *BJOG Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 1991;98(2):207-13. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1471-0528.1991.tb13370.x>
157. Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* [Internet]. févr 1991;81(2):199-201. Disponible sur: <https://ajph.aphapublications.org/doi/abs/10.2105/AJPH.81.2.199>
158. Parazzini F, Tozzi L, Ferraroni M, Bocciolone L, La Vecchia C, Fedele L. Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstet Gynecol*. 1 nov 1992;80(5):821-6.

159. Phillips RS, Tuomala RE, Feldblum PJ, Schachter J, Rosenberg MJ, Aronson MD. The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection, and vaginal douching on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1 janv 1992;79(1):85-90.
160. Job-Spira N, Collet P, Coste J, Brémond A, Laumon B. [Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case control study in the Rhone-Alpes region]. *Contracept Fertil Sex* 1992. 1 avr 1993;21(4):307-12.
161. Nyongo AO. Smoking and reproductive health: cigarette smoking as a risk factor in ectopic pregnancy. *East Afr Med J.* 1 janv 1994;71(1):32-4.
162. Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1 mars 1998;178(3):493-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937898704272>
163. Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. *Am J Prev Med* [Internet]. 1 avr 1999;16(3):208-15. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379798000890>
164. 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* [Internet]. 1 févr 2003 [cité 10 mai 2022];157(3):185-94. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/aje/kwf190>
165. Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: A case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2006;46(6):521-7. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1479-828X.2006.00653.x>
166. 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* [Internet]. 1 janv 2009;15(1):31-44. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/humupd/dmn046>
167. Weigert M, Gruber D, Pernicka E, Bauer P, Feichtinger W. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in In Vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet* [Internet]. 20 nov 2008;26(1):13. Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9278-2>
168. Aronsen L, Løchen ML, Lund E. [Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy--a population based study]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 1 févr 2002;122(4):415-8.
169. Brodowska A, Szydłowska I, Starczewski A, Strojny K, Puchalski A, Mieczkowska E, et al. [Analysis of risk factors for ectopic pregnancy in own material in the years 1993-2002]. *Pol Merkuriusz Lek.* 1 janv 2005;18(103):74-7.
170. Roelands J, Jamison MG, Lyerly AD, James AH. Consequences of Smoking during Pregnancy on Maternal Health. *J Womens Health* [Internet]. juin 2009;18(6):867-72. Disponible sur: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/jwh.2008.1024>
171. USDHHS O of the S. Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General – Key Findings [Internet]. HHS.gov. 2020. Disponible sur: <https://www.hhs.gov/surgeongeneral/reports-and-publications/tobacco/2020-cessation-sgr-factsheet-key-findings/index.html>

172. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertil Steril* [Internet]. 1 déc 2018;110(7):1328-37. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028218318314>
173. Nawrot TS et al. T. Prevention – Passive smoking and pregnancy. *European Journal of Cancer supplements*. 1 sept 2013;:242-47.
174. LI C, Meng CX, Zhao WH, Lu HQ, Shi W, Zhang J. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case–control study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 1 oct 2014;181:176-82. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301211514004217>
175. Moini A et . Risk Factors for Ectopic Pregnancy: case-control Study. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. sept 2014;19,(n°9)::844-49.
176. 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* [Internet]. 1 juill 2015;24(4):328-35. Disponible sur: <https://tobaccocontrol.bmj.com/content/24/4/328>
177. American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* [Internet]. 1 déc 2012;98(6):1400-6. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028212019541>
178. Wilson SM, Newins AR, Medenblik AM, Kimbrel NA, Dedert EA, Hicks TA, et al. Contingency Management Versus Psychotherapy for Prenatal Smoking Cessation: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Womens Health Issues* [Internet]. 1 nov 2018 [cité 30 mai 2022];28(6):514-23. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1049386717306552>
179. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy - Chamberlain, C - 2017 | Cochrane Library [Internet]. [cité 30 mai 2022]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001055.pub5/full>
180. Elgendy IY, Gad MM, Mansoor H, Mahmoud AN, Elbadawi A, Saad A, et al. Acute Pulmonary Embolism During Pregnancy and Puerperium: National Trends and In-Hospital Outcomes. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 1 août 2021;96(8):2102-13. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619621000604>
181. Grangé G, Berlin I, Bretelle F, Bertholdt C, Berveiller P, Blanc J, et al. Smoking and smoking cessation in pregnancy. Synthesis of a systematic review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* [Internet]. 1 oct 2020;49(8):101847. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468784720301914>
182. Peyronnet V, Grangé G, Berlin I, Bretelle F, Bertholdt C, Berveiller P, et al. Rapport d’experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse—texte court. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie* [Internet]. 1 juill 2020 [cité 2 juin 2022];48(7):539-45. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468718920301586>
183. HAS HA de S. Recommandation de bonne pratique: Arrêt de la consommation de tabac: du dépistage individuel au maintien de l’abstinence en premier recours.[En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations_-

_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf. Consulté le [Internet]. 2014;2. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/recommandations_-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf."

184. Clair C, Mueller Y, Livingstone-Banks J, Burnand B, Camain JY, Cornuz J, et al. Biomedical risk assessment as an aid for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019 [cité 2 juin 2022];(3). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004705.pub5/full>
185. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J, et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017;(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001055.pub5/full>
186. Cope G, Nayyar P, Holder R. Feedback from a point-of-care test for nicotine intake to reduce smoking during pregnancy. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 1 nov 2003;40(6):674-9. Disponible sur: <https://doi.org/10.1258/000456303770367289>
187. Valbös A, Nylander G. Smoking cessation in pregnancy: Intervention among heavy smokers. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 1 janv 1994 [cité 2 juin 2022];73(3):215-9. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00016349409023442>
188. Stotts AL, Groff JY, Velasquez MM, Benjamin-Garner R, Green C, Carbonari JP, et al. Ultrasound feedback and motivational interviewing targeting smoking cessation in the second and third trimesters of pregnancy. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 1 août 2009 [cité 2 juin 2022];11(8):961-8. Disponible sur: <https://doi.org/10.1093/ntr/ntp095>
189. Patten CA, Koller KR, Flanagan CA, Hiratsuka VY, Hughes CA, Wolfe AW, et al. Biomarker feedback intervention for smoking cessation among Alaska Native pregnant women: Randomized pilot study. *Patient Educ Couns* [Internet]. 1 mars 2019;102(3):528-35. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738399118308735>
190. Delcroix MH. Le suivi de grosses en médecine générale, le généraliste, 28 février 2022, n°2977 : 26-30.). *Le Généraliste*. 28 févr 2022;26-30.



T-CAFE
Version n° 5.0 du 02/2020



en Annexe 1 (38 pages)

**Impact de la mesure du monoxyde de carbone expiré sur
l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte
Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes
T-CAFE**

Code promoteur : 87RC17-0069

PROTOCOLE DE RECHERCHE INTERVENTIONNELLE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE
(catégorie 2 à risques et contraintes minimales)

Version n°5.0 du 02/2020

ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée II en date du 18/01/2019
ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée II en date du 08/02/2019 (amd n°1)
ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée II en date du 05/04/2019 (amd n°2)
ayant reçu l'avis favorable du CPP Sud Méditerranée II en date du *date de l'avis* (amd n°3)

Numéro ID-RCB : 2018-A02514-51

Cette recherche est financée par le CHU de Limoges,
l'Alliance contre le Tabac, la Ligue Contre le Cancer, l'ALAIR, et la MILDECA.

Promoteur :

CHU de LIMOGES
2 Avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Investigateur principal:

Pr AUBARD Yves, PU-PH Responsable
Service de gynécologie-obstétrique
CHU de Limoges
2 avenue Martin Luther King
87042 LIMOGES Cedex
Tel : 05 55 05 80 28
Fax : 05 55 05 61 63
yves.aubard@unilim.fr

Porteurs de projet :

Pr Michel-Henri DELCROIX
Mme Conchita DELCROIX-GOMEZ
APPRI/EPSM des Flandres
BP90139 59270 BAILLEUL
Conchitagomez33@free.fr
isabellepalais2@free.fr
mhdelcroix@bbox.fr

UF de recherche Clinique en
Pharmacologie-Toxicologie – Unité
INSERM U1248

Responsable et méthodologiste
Dr Caroline MONCHAUD
Data manager
Mr Alexandre GARNIER

Service de pharmacologie, toxicologie et
pharmacovigilance – INSERM U1248
Responsable Pr. Pierre Marquet
CBRS, CHU de Limoges
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex
Pierre.marquet@unilim.fr
caroline.monchaud@inserm.fr
Alexandre.garnier@chu-limoges.fr

Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 3.0 du 01/02/2017 du protocole-type du GIRCI SOHO



T-CAFE
Version n° 45.0 du 05/03/201902/2020



NOTICE D'INFORMATION

Impact de la mesure du monoxyde de carbone expiré sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte. Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes T-CAFE

Code promoteur : 87RC17-0069 – N°ID-RCB : 2018-A02514-51

Version n°5.0 du 02/2020

Promoteur de la recherche : CHU de Limoges 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES cedex	Investigateur principal : Pr Yves AUBARD Service de Gynécologie - Obstétrique CHU de Limoges – Hôpital Mère Enfant 8, Avenue Dominique Larrey, 87042 LIMOGES Cedex Tel : 05 55 05 61 06 Fax : 05 55 05 61 24
--	---

Madame,

Votre médecin ou sage-femme vous propose de participer à une recherche dont le CHU de Limoges est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin ou à votre sage femme.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Pourquoi cette recherche ?

Le tabagisme maternel avant, pendant la grossesse est un facteur de risque pour le déroulement de la grossesse et pour l'enfant à naître. Les femmes enceintes qui fument exposent leur enfant à naître au monoxyde de carbone et à d'autres composés potentiellement toxiques et cancérigènes.

Nous proposons cette étude pour améliorer la prise en charge du tabagisme, chez les femmes enceintes fumeuses.

Quel est l'objectif de cette recherche ?

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer l'impact d'une stratégie combinant mesure du monoxyde de carbone expiré maternel et restitution du résultat en consultation de suivi de grossesse, sur le taux d'arrêt du tabagisme maternel à l'accouchement, par rapport à la prise en charge habituelle.

Cette étude a aussi pour objectifs secondaires d'évaluer l'impact : 1) de cette stratégie ; 2) de l'arrêt effectif du tabac ; 3) de la substitution du tabac par la e-cigarette, sur :

- l'exposition maternelle, placentaire et fœtale aux composés toxiques et cancérigènes de la fumée de tabac.
- les pathologies de la grossesse et de l'accouchement et sur la santé du nouveau-né.
- l'intention d'allaitement maternel au moment de l'accouchement.

Comment va se dérouler cette recherche ?

L'étude sera réalisée dans le service de Gynécologie-Obstétrique de 5 CHU (l'Hôpital Mère Enfant du CHU de Limoges, Nantes, Nîmes, Reims, Strasbourg). Elle sera proposée à 50-30 patientes enceintes « strictement non fumeuses » et 600 patientes enceintes fumeuses.

Les femmes enceintes fumeuses participantes seront réparties dans deux groupes distincts, de manière aléatoire :

- premier groupe de femmes enceintes fumeuses qui bénéficieront de la prise en charge habituelle du tabagisme lors de leur suivi de grossesse

- deuxième groupe de femmes enceintes fumeuses qui bénéficieront de la mesure du monoxyde de carbone expiré avec restitution du résultat par votre médecin ou sage-femme à chaque consultation prénatale

Qui peut participer ?

Peuvent participer à cette étude,

- les femmes enceintes majeures qui :
 - fument au moins une cigarette par jour
 - consultent à l'Hôpital Mère Enfant du CHU de Limoges, avant la 24^{ème} semaine d'aménorrhée (5 mois de grossesse)
 - choisissent d'être suivies pour toute la grossesse à l'Hôpital Mère Enfant
 - choisissent d'accoucher à l'Hôpital Mère Enfant
 - sont affiliées ou bénéficient d'un régime de sécurité sociale

- les femmes enceintes majeures qui :
 - déclarent 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, et
 - ne sont pas significativement exposées au tabac (dans leur milieu professionnel notamment), et
 - présentant une mesure de CO expiré < 3 ppm
 - choisissent d'être suivies pour toute la grossesse à l'Hôpital Mère Enfant
 - choisissent d'accoucher à l'Hôpital Mère Enfant
 - sont affiliées ou bénéficient d'un régime de sécurité sociale

Ne peuvent participer les femmes enceintes majeures :

- sous tutelle, curatelle, sauvegarde de justice
- soumises au tabagisme passif sans être elles-mêmes fumeuses.

Ne peuvent participer les femmes enceintes non fumeuses majeures :

- diabétiques
- qui ont une hypertension artérielle
- qui ont une hypothyroïdie

Que vous demandera-t-on ?

Si vous êtes une femme enceinte fumeuse

Lors de votre consultation, il vous sera demandé de remplir un auto-questionnaire EPICES.

Si vous êtes dans le premier groupe, il ne vous sera rien demandé de plus puisque la prise en charge de votre tabagisme s'effectuera selon les conseils habituels dans le service de consultation

Si vous êtes dans le second groupe, il vous sera demandé, à chaque visite de suivi, d'inspirer profondément et souffler dans un CO-tester qui mesurera instantanément la concentration de monoxyde de carbone dans l'air expiré. Le résultat mesuré vous sera restitué et commenté par votre médecin ou votre sage-femme.

Il vous sera demandé votre accord pour :

- un prélèvement de sang maternel (5 ml) et de sang du cordon (5ml) ainsi qu'un fragment de placenta (de 1cm x 1cm) au moment de votre accouchement
- que ces prélèvements soient utilisés dans le cadre de ce projet de recherche pour le dosage des composés potentiellement toxiques et cancérigènes.
- que ces prélèvements soient conservés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU de Limoges et puissent faire l'objet d'une utilisation ultérieure à des fins de recherche.

Si vous êtes une femme enceinte non fumeuse

Si vous êtes dans ce groupe, il vous sera demandé de remplir un auto-questionnaire EPICES et au décours de l'accouchement, d'inspirer profondément et souffler dans un CO-tester qui mesurera instantanément la concentration de monoxyde de carbone dans l'air expiré. Le résultat mesuré vous sera restitué et commenté par votre médecin ou votre sage-femme.

Il vous sera demandé votre accord pour :

- un prélèvement de sang maternel (5 ml) et de sang du cordon (5ml) ainsi qu'un fragment de placenta (de 1cm x 1cm) au moment de votre accouchement
- que ces prélèvements soient utilisés dans le cadre de ce projet de recherche pour le dosage des composés potentiellement toxiques et cancérigènes.
- que ces prélèvements soient conservés au Centre de Ressources Biologiques (CRB) du CHU de Limoges et puissent faire l'objet d'une utilisation ultérieure à des fins de recherche.

Quels sont les bénéfices attendus ?

Votre participation à cette étude nous permettra d'améliorer la prise en charge des femmes enceintes fumeuses et les connaissances sur le tabagisme et les toxiques tels que le monoxyde de carbone et les cancérigènes, tout au long de la grossesse.

Quels sont les inconvénients possibles ?

Il n'y a pas de risque spécifique lié à cette étude pour vous et votre fœtus.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin ou sage femme doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Si vous souhaitez vous en retirer à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif, vous continuerez à bénéficier du suivi médical et cela n'affectera en rien votre surveillance future.

Concernant vos données personnelles :

Dans le cadre de cette étude, qui répond au critère d'intérêt public tel que décrit dans le Règlement Général sur la Protection des Données n°2016/679, un traitement informatique de vos données personnelles et médicales sera mis en œuvre afin de pouvoir analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de celle-ci. Le traitement de vos données sera donc réalisé à des fins de recherche scientifique, conformément aux alinéas i et j de l'article 9.2 du règlement visé ci-dessus. Le responsable de ce traitement est le CHU de Limoges, promoteur de l'étude, dont les coordonnées figurent en première page de ce document.

Vos données seront indirectement identifiantes, c'est-à-dire codées à l'aide de vos deux initiales suivies d'un numéro d'inclusion. Elles seront collectées et utilisées conformément à la méthodologie de référence MR-001 de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) pour laquelle le CHU de Limoges a signé un engagement de conformité.

A tout moment, pendant et après l'étude, le personnel du CHU de Limoges habilité, sauf si vous vous y opposez, et les autorités de santé pourront avoir un accès direct à votre dossier médical afin de contrôler l'exactitude des données recueillies. Dans ces circonstances, votre identité pourra être révélée. Toutes ces personnes sont soumises au secret professionnel. Vos dossiers médicaux permettant de vous identifier seront conservés à l'hôpital et resteront confidentiels.

Vous avez le droit d'accéder, via le médecin ou la sage-femme de l'étude, à toutes les données recueillies à votre sujet et, le cas échéant, de demander des rectifications si vos données s'avéraient inexacts ou de les compléter si elles étaient incomplètes. Vous disposez également du droit de vous opposer au traitement de ces données et, dans certains cas, de demander la limitation du traitement de ces données ou leur effacement. Toutefois, certains de ces droits pourraient ne pas pouvoir être exercés avant la fin de l'étude afin de garantir une bonne évaluation des résultats de celle-ci.



T-CAFE
Version n° 45.0 du 05/03/201902/2020



Si vous décidez de vous retirer de l'étude, les données recueillies avant votre retrait pourront être traitées avec les autres données collectées dans le cadre de la recherche, si leur effacement compromettrait la réalisation des objectifs de la recherche. Aucune nouvelle donnée ne sera recueillie après votre retrait de participation.

Vos données seront conservées jusqu'à publication complète des résultats. Cette durée de conservation pourrait être plus longue si vos données étaient utilisées dans le cadre d'une soumission à des autorités de santé.

Vous disposez d'un droit d'introduire une réclamation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés.

Si vous avez des questions ou des réclamations au sujet du traitement de vos données au cours de cette étude, vous devez contacter le médecin de l'étude qui pourra orienter votre demande, si nécessaire, vers le Délégué à la Protection des Données du promoteur (dpo@chu-limoges.fr).

Concernant votre participation à l'étude :

Conformément à la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine :

- cette recherche a obtenu un avis favorable le 18 janvier 2019 du Comité de Protection des Personnes Sud Méditerranée II
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Limoges (2 Av Martin Luther King, 87042 Limoges cedex), a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de SHAM (n° 152.178),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin ou à votre sage-femme toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Avec tous nos remerciements.

Annexe 2-1 : Réunion/comité de pilotage de TCAFE - 24 juin 2019

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/ 3
---	---	-----------

Réunion du : 24 juin 2019 (16h - 17h)

PARTICIPANTS

<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET

- Conception Préparation Mise en Œuvre Clôture

Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019
Première inclusion réalisée le 26/03/2019

ORDRE DU JOUR

- Bilan à 3 mois des inclusions

Annexe 2-2 : Réunion du 1^{er} octobre 2019

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/4
---	---	----------

Réunion du : 1^{er} octobre 2019 (11h - 12h)

PARTICIPANTS

<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET

Conception
 Préparation
 Mise en Œuvre
 Clôture

Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019
Première inclusion réalisée le 26/03/2019

ORDRE DU JOUR

- Bilan à 6 mois des inclusions

Annexe 2-3 : Compte rendu réunion Comité de pilotage du 09 décembre 2019

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/4
---	---	----------

Réunion du : 9 décembre 2019 (17h - 18h)

PARTICIPANTS

<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Alexandre GARNIER (AG)	Data manager	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET

Conception
 Préparation
 Mise en Œuvre
 Clôture

Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019 - Première inclusion réalisée le 26/03/2019

ORDRE DU JOUR

- Bilan à 9 mois des inclusions

Annexe 2-4 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 10 février 2020

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/3
---	---	----------

Réunion du : 10 février 2020 (17h - 18h30)

PARTICIPANTS

<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Alexandre GARNIER (AG)	Data manager	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET

Conception
 Préparation
 Mise en Œuvre
 Clôture

Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019 - Première inclusion réalisée le 26/03/2019

ORDRE DU JOUR

- Bilan à 11 mois des inclusions

Annexe 2-5 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 29 juin 2020

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/3
---	---	----------

*Annexe 2.5
4 pages*

Réunion « restreinte » du : 29 juin 2020 (17h - 18h) en visioconférence

PARTICIPANTS			
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mr Alexandre GARNIER (AG)	Data manager	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET			
<input type="checkbox"/> Conception	<input type="checkbox"/> Préparation	<input checked="" type="checkbox"/> Mise en Œuvre	<input type="checkbox"/> Clôture
Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019 - Première inclusion réalisée le 26/03/2019			

ORDRE DU JOUR
- Faisabilité d'une reprise des inclusions après suspension en date du 25/03/2020

Annexe 2-6 : Compte-rendu de réunion du comité de pilotage du 01/09/2020

Annexe 2 : 13 p.

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/3 + 10 pages échanges de mails / post covid 25 septembre 2020
---	---	--

Réunion du : 1^{er} septembre 2020 (11h - 12h) en visioconférence

PARTICIPANTS

<input checked="" type="checkbox"/> Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/> Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/> Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/> Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/> Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet	Externe
<input type="checkbox"/> Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/> Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre	CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/> Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/> Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/> Mr Alexandre GARNIER (AG)	Data manager	CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/> Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/> Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH	CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/> Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet	CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET

Conception
 Préparation
 Mise en Œuvre
 Clôture

Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019 - Première inclusion réalisée le 26/03/2019

ORDRE DU JOUR

- Evaluation à M2 post-reprise des inclusions

Annexe 2 : 13 p.

Annexe 2-7 : Compte-rendu réunion comité de pilotage du 15/12/2020

	Compte-rendu Réunion Comité de Pilotage T-CAFE	Page 1/3
---	---	----------

*Annexe 2-7
6 pages*

Réunion du : 15 décembre 2020 (11h - 12h) en visioconférence

PARTICIPANTS		
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr Yves AUBARD (YA)	Investigateur Principal CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Pr T. GAUTHIER (TG)	Co-Investigateur CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr P. MARQUET (PM)	Co-Investigateur CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Pr M-H. DELCROIX (MHD)	Porteur du projet Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme C. DELCROIX-GOMEZ (CGD)	Porteur du projet Externe
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme A. LE PICHOUX (ALP)	Sage-Femme Cadre CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme S. MARTINEZ (MS)	Sage-Femme Cadre CHU de Limoges – service de Gynécologie Obstétrique
<input type="checkbox"/>	Mme Caroline MONCHAUD (CM)	Méthodologiste CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input type="checkbox"/>	Mme Hélène ROUSSEL-VACHAT (HR)	Coordonnateur d'EC CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Alexandre GARNIER (AG)	Data manager CHU de Limoges – service de Pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance
<input checked="" type="checkbox"/>	Mme Daisy ROUSSEAU (DR)	TEC CIC/ARCH CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input type="checkbox"/>	Mr Pierre BOUTET (PB)	TEC CIC/ARCH CHU de Limoges – CIC/ARCH
<input checked="" type="checkbox"/>	Mr Loïc MARAIS (LM)	Chef de projet CHU de Limoges – DRI

ETAT D'AVANCEMENT DU PROJET			
<input type="checkbox"/> Conception	<input type="checkbox"/> Préparation	<input checked="" type="checkbox"/> Mise en Œuvre	<input type="checkbox"/> Clôture
<i>Top départ délivré par le promoteur : 18/03/2019 - Première inclusion réalisée le 26/03/2019</i>			

ORDRE DU JOUR
- Evaluation à M6 post-reprise des inclusions

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

Tabagisme et grossesse extra-utérine : Lien de causalité, levier pour la prévention

Ectopic Pregnancy and Smoking: Causal Link, Lever for Prevention

MH Delcroix [1], C Gomez [1], Y Aubard [1,2], T Gauthier [1,2], P Marquet [1,3]

1. Université de Limoges, Ecole doctorale ED 615 Sciences Biologiques et santé.
2. Hôpital mère enfant, CHU de Limoges.
3. Laboratoire de toxicologie, CHU de Limoges.

Résumé

En France la grossesse extra-utérine (GEU), environ 2 %, est encore cause de mortalité maternelle (3,5 %). L'objectif de cette présentation, à partir d'une revue systématique de la littérature, est de démontrer, entre tabagisme et GEU, le lien causal. Celui-ci est décrit dans toutes les études publiées depuis 1985, et aussi conforté dans certaines d'entre elles par la relation dose effet. L'analyse d'une série de 304 GEU traitées au CHU de Limoges, entre 2009 et 2017, renforce l'intérêt de mieux prévenir, dépister et prendre en charge le tabagisme des femmes en âge de procréer. La mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré et la prise en charge de l'arrêt du tabac, recommandés par la conférence de consensus « grossesse et tabac », peuvent ainsi contribuer à diminuer l'incidence des GEU et leur récurrence.

Mots clés

- ◆ Grossesse extra-utérine
- ◆ Récidive GEU
- ◆ Tabac
- ◆ Infertilité
- ◆ Contraception
- ◆ Monoxyde de carbone
- ◆ Traitements nicotinniques
- ◆ Varénicline

Abstract

In France, ectopic pregnancy, about 2%, is still the cause of maternal mortality (3.5%). The aim of this presentation, based on a systematic review of the literature, is to demonstrate, between smoking and ectopic pregnancy, the causal link. This is described in all studies published since 1985, and also reinforced in some of them by the dose effect relationship. Analysis of a series of 304 ectopic pregnancies treated at the Limoges University Hospital, between 2009 and 2017, reinforces the interest in better preventing, detecting and managing stop smoking in women of childbearing age. The measurement of expired carbon monoxide (CO) and the management of smoking cessation, recommended by the "pregnancy and tobacco" consensus conference, can thus help to reduce the incidence and recurrence of ectopic pregnancies...

Keywords

- ◆ Ectopic pregnancy
- ◆ Smoking
- ◆ Infertility
- ◆ Contraception
- ◆ Carbon monoxide
- ◆ Nicotine replacement therapy

Correspondance

Pr Michel-Henri Delcroix
Hôpital Mère Enfant - CHU de Limoges - Service du Pr Yves Aubard 87000 Limoges.
E-mail : mhdelcroix@bbox.fr - Tel : 03 28 43 47 85

Introduction

La grossesse extra-utérine (GEU) est l'implantation du blastocyste en dehors de la cavité utérine. Le blastocyste, quel que soit sa localisation, s'implante obligatoirement au 6ème jour post fécondation : 98 % des GEU sont localisées dans la trompe. En France, la GEU représente environ 20 grossesses sur 1000 soit plus de 16 000 cas par an. L'incidence des GEU, actuellement en augmentation dans le monde, et est passée en France de 15,8 à 20 pour 1000 grossesses (1). Dans les pays industrialisés, la GEU, avec une incidence de 1 à 2 % des grossesses, est la première cause de mortalité maternelle en début de grossesse (2). En France, la GEU représente 1,2 % à 3,5 % des décès maternels (16 décès de 2001 à 2006, 5 décès de 2007 à 2009, 3 décès de 2010 à 2012) (3).

Annexe 4-1 : Suite article Tabagisme et GEU

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

Jacques Baulieux, membre de l'Académie nationale de chirurgie vient d'attirer l'attention des médias (Le Figaro 12 mars 2018) sur les risques de désengagement de la France dans la chirurgie humanitaire, en particulier en ce qui concerne l'absence d'accès aux soins chirurgicaux pour les complications obstétricales. Presque toutes les GEU se localisent dans la trompe (98 %), les 2 % restantes dans la corne ou le col de l'utérus, l'abdomen ou l'utérus (4). L'augmentation de la prévalence a été longtemps attribuée à la seule augmentation de la diffusion des infections sexuellement transmises ou du recours au stérilet au cuivre (5).

Épidémiologie du tabagisme féminin

Tabagisme des femmes en âge de procréer

Les femmes, en situation de précarité socio-économique ou psychoaffectives sont le plus souvent fumeuses avec les effets amplificateurs du tabagisme sur les inégalités de santé. Le conditionnement psychosocial, avec ses représentations et modèles de consommations, explique l'extension du tabagisme, chez certaines adolescentes ou femmes jeunes. En France, le tabagisme des femmes âgées de 20 à 44 ans reste à un niveau élevé voisin de 30 % et pour celles de moins de 20 ans à environ 22 % ces 10 dernières années (Tableau 1)

Tabagisme et fertilité

Le tabagisme diminue la fertilité (Tableau 2). Le risque d'infertilité est augmenté de 60 % chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses (OR (odds ratio) : 1,6 - méta-analyse de Augood C. et al) (7). Ce surcroît d'infertilité s'explique par l'augmentation du délai à concevoir au-delà d'un an, une diminution du taux de grossesse spontanée, une augmentation des risques de GEU et d'avortement. D'autre part, les chances de succès en procréation médicalement assistée (PMA) sont réduites de plus de 40 % (OR : 0,56 pour les fumeuses par rapport aux non fumeuses (Waylen AL. 2009) (8). Enfin le tabagisme passif suffit à lui seul à réduire significativement le taux de succès après fécondation in vitro (FIV) (9).

Tabagisme et grossesse

La France est le pays en Europe qui a la proportion de fumeuses parmi les femmes enceintes, la mortalité foetale et la proportion de nouveau-nés de poids inférieur à 2500 grammes, les plus élevées (Tableau 3).

GEU et tabagisme

Nous avons réalisé, d'une part, une analyse des 304 GEU prises en charge au CHU de Limoges entre 2009 et 2017 et d'autre part, une recherche bibliographique systématique concernant le lien entre tabac et GEU. Cette recherche réalisée par l'interrogation des bases documentaires Medline et Embase en utilisant les mots clés : (smoking and ectopic pregnancy) a permis d'identifier les études analysées ci-dessous.

Le lien causal entre le tabagisme et GEU a été, étudié dans de nombreuses publications. Celles-ci ont été regroupées en 3 tableaux (Tableaux 5,6,7) :

- Le tableau 5 pour la période de 1985 - 1998 ;
- Le tableau 6 pour la période 1999 - 2009 ;
- Le tableau 7 pour la période après 2009.

Pour la période de 1985 - 1998, 12 études cas-témoins ont été analysées (Tableau 5). Dans l'enquête de l'OMS (10) WHO, 1985, le RR ajusté est de 3,1 comparé aux témoins avec grossesse et un RR de GEU lié au tabac augmenté même après ajustement à des facteurs confondants.

Chow WH et al (17) retrouvent, pour les fumeuses par rapport aux non fumeuses, un risque de GEU plus que doublé (RR ajusté 2,2).

Handler et al (18) confirment un risque très majoré de GEU chez les fumeuses (OR ajusté = 2,5) et un risque dose effet (OR à 2,3 pour 10 à 19 cig/j) OR à 3,2 pour 20 à 29 cig/j et OR à 5 pour plus de 30 cig/j).

Pour Stergachis et al (19) le risque de GEU est 1,3 fois plus élevé chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses.

Bouyer et al observent un risque de GEU augmenté chez les fumeuses avec une relation dose effet : OR ajusté à 1,5 (pour 1 à 9 cig/j) à 2 pour 10 à 19 cig/j) et à 2,5 (pour 20 cig/j ou plus). Ces auteurs observent aussi un risque de récurrence de GEU augmenté chez les fumeuses avec une relation dose effet également. Kalandidi et al observent un risque relatif ajusté de GEU très augmenté : 2,35 chez les fumeuses.

Pour Coste et al, le risque ajusté de GEU est nettement accru (OR ajusté à 1,68) avec une relation dose- effet : OR à 1,3 pour 1 à 10 cig/j OR à 1,95 pour 11 à 20 cig/j, OR à 2,49 pour >20 cig/j.

Phillips et al aux USA retrouvent un OR ajusté de 2,4.

Job-Spira et al en France confirment un risque accru de GEU chez les fumeuses avec une relation dose- effet : OR ajusté = 1,6 pour 1 à 9 cig/j, 2,6 pour les plus de 19 cig/j.

Nyongo et al retrouvent un risque de GEU doublé chez les fumeuses (OR = 2,1).

Sarraya et al décrivent un risque de GEU multiplié par 1,6 pour les fumeuses de 1 à 5 cig/j par 1,7 pour 6 à 10 cig/j et par 3,5 au-delà de 10 cig/j.

En 1999, Castles et al dans une grande méta-analyse des effets du tabagisme sur la grossesse confirment la relation causale entre tabagisme et risque de GEU avec OR à 1,77.

Aronsen et al dans une enquête comportant 9237 femmes signalent un risque de GEU de 1,5 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeuses.

Bouyer J. et al confortent en 2003 leurs résultats précédents et le lien de causalité entre le tabagisme et GEU : OR ajusté à 1,6 (pour 1 à 9 cig/j) à 2,9 (pour 10 à 19 cig/j) et à 3,7 (pour > 19 cig/j).

Brodowska et al en évaluant les risques de GEU, retrouvent une corrélation significative avec le tabagisme : $p = 0,0001$.

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr/publications/les-e-memoires

2

Annexe 4-2 : Article Tabagisme et GEU-Discussion

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

Karaer A. et al, dans une étude prospective cas-contrôle, démontrent un odd ratio augmenté à 1,7 pour le tabagisme. Roelands J. et al observent un risque majeur de GEU multiplié par plus de 5 chez les fumeuses : OR à 5,4. Waylen AL et al dans une méta-analyse sur les effets du tabagisme dans les résultats observés après procréation médicalement assistée voient le risque de GEU explosé chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses : OR à 15,69. Selon Weigert M. et al, en cours de FIV le tabagisme majeure de façon significative ($p = 0,0028$) le risque de récurrence de GEU. Les 4 études plus récentes publiées après 2009 (cf. tableau 7), confortent le lien causal entre GEU et tabagisme non seulement actif mais aussi passif. Nawrot TS et al dans une méta-analyse « tabagisme passif et grossesse » confirment le risque accru de GEU en cas de tabagisme (OR à 1,77). Li C et al, en analysant les facteurs de risque de GEU dans une étude cas-témoins chez les femmes planifiant leur grossesse, retrouvent une augmentation dose-dépendante du risque de GEU : OR à 1,68 (pour < 10 cig/j) et à 2,79 (pour >10 cig/j) et une augmentation importante de ce risque en cas de tabagisme passif fréquent : OR à 1,72. Moïni A et al, confirment la relation causale entre le tabagisme passif et le risque de GEU avec un OR quasi identique à 1,70. Enfin, Hyland A et al retrouve dans l'enquête concernant les 80 762 femmes de la Women's Health Initiative Observational Study, le risque de GEU est augmenté chez les fumeuses actives (OR à 1,43) et ce risque est même plus élevé (OR à 1,61 pour les femmes ayant subi un tabagisme passif très prolongé. En résumé les données de toutes les études analysées ci-dessus confirment la relation causale entre GEU et tabagisme. Le risque de GEU imputable au tabac, estimé à environ 35 %, augmente avec la consommation journalière de cigarettes. Cette relation dose-effet indépendante d'autres facteurs confondants en particulier les antécédents médico-chirurgicaux ou l'exposition à d'autres toxiques environnementaux ou addictifs renforce le lien causal.

Discussion : lien causal, levier pour la prévention

Tabagisme et la fonction tubaire

Comment réduire le tabagisme, pour réduire le risque de GEU
Le tabac perturbe l'expression du récepteur 1 pour les pro-Kineticines (PROKR1) (34). (SHAW JLV 2010) et l'environnement intratubaire ce qui favorise l'implantation précoce dans la paroi de la trompe (35).
Mesurer le CO expiré en routine clinique et le moyen le plus facile pour évaluer le degré de tabagisme et renforcer la motivation pour son arrêt. Le CO expiré est mesuré facilement, après inspiration retenue pendant 10 secondes, la femme expire lentement dans l'analyseur via un embout en carton placé au niveau d'un filtre anti-reflux : la concentration de CO expiré, exprimée en ppm (particule de CO par million de particules d'air), objective l'exposition à la fumée dans les heures précédant la mesure. La répétition de la mesure du CO, recommandée par la conférence de consensus valorise le sentiment d'efficacité personnelle et valorise pour les professionnels de santé les bonnes pratiques relatives au suivi médical des femmes fumeuses. L'entretien motivationnel pour les femmes nicotino-dépendantes, associé à la prescription adaptée des substituts nicotiques permet un arrêt sans signes de manque (6).
Le lien de causalité entre GEU et tabagisme est aussi renforcé par l'expérimentation animale qui a démontré que la fumée de tabac altère la fonction tubaire, la contractilité de la trompe et la captation du cumulus oophorus ou encore entraîne des altérations morphologiques fonctionnelles de la trompe (35).

Femmes fumeuses suivies en consultation pré-anesthésique (ou préopératoire)

Quel que soit l'intervention programmée pour le traitement chirurgical, la consultation pré-anesthésique, par un anesthésiste réanimateur est obligatoire : parmi les facteurs de risque retenus par l'anesthésiste, le tabagisme vient en premier. En effet celui-ci est responsable de surmorbidity et de complications postopératoires notamment chez les femmes obèses. Les substituts nicotiques, sans interférence avec les produits anesthésiques, avec l'information de toute l'équipe, peuvent permettre l'arrêt complet du tabac, dans le cadre d'une stratégie de prise en charge anesthésique pré-opératoire optimale. Le PNRT (programme national de réduction du tabagisme) prévoit actuellement d'impliquer davantage les professionnels de santé et notamment les anesthésistes sur la question du tabagisme dans leur pratique quotidienne : les bénéfices de l'arrêt du tabac en péri-opératoire justifient cette mobilisation des professionnels de santé. Pour l'efficacité du sevrage dans la durée. Les stratégies associant, mesure du CO expiré, suivi soutenu avec traitements nicotiques substitutifs et protocoles de sevrage tabagique écrits, donnent plus de résultats que les simples conseils prodigués par le chirurgien ou l'anesthésiste au cours de la consultation, préopératoire (36).

Femmes fumeuses suivies en consultation pré-conceptionnelle

La consultation pré-conceptionnelle représente, avec la mesure du (CO) expiré, une excellente opportunité pour la prévention, le dépistage et l'initiation de la prise en charge des consommations à risques en particulier du tabac. Cette consultation, ainsi que la supplémentation en acide folique, auraient un réel impact de prévention primaire en anticipant notamment le repérage et la prise en charge des conduites addictives et des IST (infections sexuellement transmissibles) très pénalisantes non seulement pour la fertilité ou le risque de GEU.

Femmes fumeuses suivies en contraception

En France, près d'une femme sur deux âgée de 18 ans et utilisant une contraception orale est fumeuse. Dans les pays développés, le tabagisme féminin est la première cause évitable de mortalité prématurée, de cause cardiovasculaire ou respiratoire et par cancer.
Le tabagisme est le principal responsable de l'augmentation de la mortalité et de la morbidité observées sous pilule oestroprogestative. C'est le tabagisme qu'il convient d'arrêter et non la contraception. Les interactions synergiques néfastes, tabac + pilule sont nombreuses : taux d'E2 endogène plus bas, taux de spotting, mauvaise observance, plus élevés sont à l'origine de grossesses non désirées ou extra-utérines. L'arrêt du tabagisme est la mesure qui a l'impact le plus important dans la prévention cardiovasculaire. L'objectif est d'obtenir l'arrêt total et définitif le plus tôt possible. Les moyens d'assistance

Annexe 4-3 : Tabagisme et GEU – Conclusion

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

au sevrage tabagique doivent être proposés à toutes les fumeuses quelle que soit leur âge, et qu'elles aient déjà présenté ou non des manifestations cardiovasculaires. En pratique, il faut utiliser la demande de contraception et son suivi pour prendre en charge l'arrêt du tabac ou le recommander. La consultation pour contraception est un modèle d'intervention brève avec la mesure du CO expiré intégrée, quelle que soit la méthode contraceptive choisie, qui est une chance pour l'arrêt du tabagisme : proposition d'aide médicamenteuse, traitement nicotinique substitutif ou par varénicline ou cognitivo-comportementale (37).

Femmes fumeuses suivies en procréation médicalement assistée (PMA)

Le tabagisme, tout comme le surpoids (IMC entre 25 et 29.9 kg/m²), l'obésité (IMC > 30 kg/m²), augmente les risques d'infertilité : par rapport aux femmes non fumeuses, les femmes fumeuses ont 2 fois plus de risque d'être infertiles ; d'avoir une réserve ovarienne diminuée ou des cycles courts ou irréguliers. D'autres par, le risque de GEU, déjà majoré après FIV, est très élevé chez les fumeuses. Le sevrage tabagique est impératif pour certaines équipes avant toute PMA et permet d'ailleurs d'obtenir après 6 mois d'arrêt, une grossesse spontanée chez 35 % des couples présentant une infertilité inexplicée et en dehors de toute technique de PMA.

Conclusion

Le lien causal entre GEU et tabagisme apparaît clairement selon les données de la littérature avec un risque imputable au tabac d'environ 35 % et d'autant plus élevé que l'intoxication est importante. Le tabagisme passif lui-même, augmente significativement le risque. Même si ces constats sont bien documentés, l'information et la prise en charge des femmes fumeuses en âge de procréer, pourraient et devraient être beaucoup améliorées. Ces améliorations apparaissent d'autant plus nécessaires et urgentes que le tabagisme est le principal facteur évitable responsable de GEU ou d'autres complications obstétricales et aussi d'inégalité de santé.

Concernant les femmes fumeuses traitées pour GEU

La prise en charge de l'arrêt du tabac à l'occasion du traitement d'une GEU aurait le double intérêt :

- Réduire à court terme la fréquence et la gravité des complications péri-opératoires induites par le tabagisme en particulier chez les femmes obèses et par conséquent le coût socio-économique associé ;
- Et ultérieurement de permettre les bénéfices de santé sur le plan gynéco-obstétrical et en réduisant notamment le risque de récurrence de GEU mais aussi globalement en évitant les complications cardio-vasculaires, respiratoires ou cancéreuses liées à la poursuite du tabac, l'aide apportée, est particulièrement importante pour les femmes fortement dépendantes et/ou conditions socio-économiques ou psychologiques précaires (24). Aussi, au regard des avantages cette prise en charge organisée permettrait d'optimiser la qualité des soins. Pour celle-ci l'implication de tous les acteurs sanitaires susceptibles d'intervenir auprès des femmes fumeuses est justifiée, le suivi après le traitement chirurgical pour gérer le stress de l'infertilité ou éviter la prise de poids est fondamental (N. Rapoport-Hubchman 2016). Tout praticien devrait être persuadé des bénéfices de l'arrêt du tabagisme et posséder les notions de base en tabacologie lui permettant d'apporter l'aide minimale : identifier les patientes les plus dépendantes (score de Fagerström ≥ 7 , ≥ 20 cigarettes/jour, première cigarette fumée dans les 30 minutes suivant le réveil), expliquer le lien entre qualité du résultat chirurgical et la nécessité de l'arrêt du tabac pour prévenir le risque de récurrence, conseiller clairement l'arrêt, mesurer le CO expiré, prescrire la substitution nicotinique ou orienter vers un autre professionnel tabacologue.

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné Michel-Henri Delcroix, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect avec un organisme privé ou commercial en relation avec le sujet présenté.

Références

1. Coste J et al. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992 - 2002), *Human Reprod.* 2004;9:2014-8.
2. Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-91.
3. CNEHM INSERM U953. Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle en France 2010.
4. Varma R Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *BMJ Clin Evid.* 2009;2009:1406.
5. Pouly JL et al. Grossesse extra-utérine, In Papernik E et col. *Gynécologie.* 1990:593-602.
6. Delcroix MH. Que sais-je ? La grossesse et le tabac. Editions PUF. 2017;127 pages.
7. Augood et al. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-39.
8. Waylen AL et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15:31-44.
9. Benedict MD et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod.* 2011;26:2525-31.
10. Coste J et al. Incidence of ectopic pregnancy. *Hum. Reprod.* 1994;9:742 -5.
11. WHO Health Organization. A multinational case-control study of ectopic pregnancy *Clinical reprod Fertil.* 1985;3:131-143.
12. Chow WH et al. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 71:167 -70.
13. Handler et al. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989;79:1239-42.
14. Stergachis et al. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991;133:332-7.
15. Kalandidi A et al. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:207-13.
16. Coste J et al. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991;81:199-201.
17. Parazzini F et al. Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstet Gynecol.* 1992;80:821-6.
18. Phillips RS et al. The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection, and vaginal douching on ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;79:58-90.
19. Job-Spira et al. Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case control study in the Rhone-Alpes region. *Contracept Fertil Sex* 1993;21:307-12.

Disponible en ligne sur www.academie-chirurgie.fr/publications/les-e-memoires
1734_0647_2018_Académie Nationale de Chirurgie

4

Annexe 4-4 : Tabagisme et GEU - Références - E-Mem Natle Chir. 2018 ; 17 (1) :001

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

20. Nyongo AO et al, Smoking and reproductive health: cigarette smoking as a risk factor in ectopic pregnancy. *East Afr Med J* 1994;71:32-4.
21. Sarraja M et al. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:493-8.
22. Bouyer J et al. Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation. *Rev. Epidémiol. Santé Publique* 1998;46:93-9.
23. Castles A et al. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999;16:208-15.
24. Aronsen L. et al, Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy: a population-based study. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002;122:415-8.
25. Bouyer J. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003;157:185-94.
26. Brodowska A. et al. Analysis of risk factors for ectopic pregnancy in own material in the years 1993-2002. *Pol Merkur Lekarski* 2005;18:74-7.
27. Karaer A. et al. Risks factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006;46:521-7.
28. Roelands J. et al. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. *J Womens Health* 2009;18:867-72.
29. Weigert M. et al. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:13-7.
30. Nawrot TS et al. "Prevention - Passive smoking and pregnancy", *European Journal of Cancer supplements*, 2013- European Multidisciplinary Cancer Congress Education Book, 11 n° 2 (1 sept 2013):242-47.
31. Li C et al. Risk factors for ectopic pregnancy in women with planned pregnancy: a case-control study, *Europ J Obstet Gynecol Reprod Biol* 181 (octobre): 176-82.
32. Moini A. "Risk Factors for Ectopic Pregnancy: case-control Study". *J Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan university of Medical Sciences* 19 n° 9 (sept 2014):844- 49.
33. Hyland A 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". *Tobacco control* 2015(4):328-35.
34. Shaw JLV 2010 et al. cotinine exposure increases Fallopian Tube pROKR1 Expression via nicotinic AChR α -7A potential Mechanism Explaining the link between smoking and tubal Ectopic Pregnancy *Am. J Pathol* 2010;177:2509-15.
35. Shaw JLV et al. Current knowledge of the aetiology of human tubal ectopic pregnancy, *Hum Reprod Update* 2010;16:432-44.
36. Perriot J, Bourgain JL, Delcroix M. Quel est le rôle des différents acteurs de santé en fonction du délai avant l'intervention ? *Tabagisme périopératoire Elsevier Masson SAS* 2006:105-118
37. Delcroix M et al. Intoxication tabagique chez la femme. *Prise en charge gynécologique des femmes fumeuses EMC (Elsevier Masson SAS, Paris Gynécologie, 39-L- 20, 2010, 24p.*

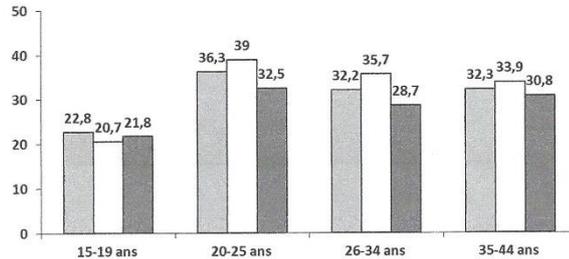


Tableau 1 : Tabagisme chez les femmes en âge de procréer (entre 2005 et 2014) (6)
Source : Baromètre santé 2005, 2010 et 2014, Inpes

Risque d'infertilité augmenté (OR* : 1,6) (7)	
Délai à concevoir	>1 an augmenté
Taux de grossesse spontanée diminué	Diminué
Taux de succès en PMA	Réduit
Risque de GEU	Augmenté
Risque d'avortement	Augmenté
Chance de grossesse à terme après FIV ()	Réduit OR : 0,56 (8)
-Taux de succès après FIV réduit si tabagisme passif (9)	

Tableau 2 : Tabagisme et fertilité.

Annexe 4-5 : Tabagisme et GEU – Tableaux

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

Pays	% de fumeuses		Mortalité Fœtale pour 1000	Poids de naissance	
	Avant grossesse	Au 3e trimestre		< 1500 g (%)	1500 à 2499g (%)
France	35,5	21,8	9,1	0,9	6,4
Royaume Uni	33,0	17,0	5,7	1,5	6,1
Danemark	-	16,0	5,1	1,1	4,4
Pays-Bas	-	13,4	7,0	1,4	5,5
Finlande	15,4	12,4	3,3	0,9	3,4
Allemagne	-	10,9	3,5	1,3	5,9
Norvège	17,7	10,7	4,5	1,1	4,0
Espagne	19,6	-	3,2	0,9	6,7
Suède	8,9	6,3	3,1	0,8	3,5

Tableau 3 : Tabagisme et indicateurs de santé périnatale en Europe. Source : Euro-Périnatal Project, with SCPE, European Perinatal Health Report, 2008, www.europerinatal.com

Enquête observationnelle CHU Limoges 2009 - 2017, 304 observations selon tabac et traitement chirurgical				
N = 304				
Statut tabagique	Non fumeuses		Fumeuses	
		159 (53 %)	142 (47%)	64 55 24
Type de traitement				
Salpingotomie	40 (25%)		48 (34%)	
Salpingectomie	118 (74%)		98 (65%)	
Expression tubaire	1		1	
IMC				
< 18,5	5 (3%)		20 (14%)	
18,5 à 24,9	79 (50%)		74 (52%)	
25 à 30	43 (27%)		30 (21%)	
> 30	32 (20%)		18 (13%)	

Tableau 4 : Enquête CHU Limoges - 2009 à 2007, 304 observations selon tabac et traitement chirurgical.

Auteurs	Année	GEU	Témoins	RR/OR (IC)
WHO	1985	1108	1108	RR* : 3,1 (2,3-4,2)
Chow Wh <i>et al</i>	1988	192	459	RR* : 2,2 (1,4-3,4)
Handler A <i>et al</i>	1989	634	4287	OR* : 2,5 (1,9-3,2)
Stergachis <i>et al</i>	1991	274	727	RR* : 1,3 (1-1,8)
Katandidi A <i>et al</i>	1991	70	133	RR* : 2,35 (1,19-4,67)
Coste J <i>et al</i>	1991	279	279	OR* : 1,68 (1,11-2,55)
Parazzini F <i>et al</i>	1992	120	209	OR* : 1,1 (0,6-2,6) >10 cig/j
Phillips RS <i>et al</i>	1992	69	101	OR* : 2,4 (1,2-5,1)
Job-Spira <i>et al</i>	1993	624	1247	OR* : 1,5 (1,1-2,2) <19 cig/j 2,6 (1,6-4,0) >19 cig/j
Nyongo AO <i>et al</i>	1994	72	72	OR : 2,1
Saraya M <i>et al</i>	1998	196	1119	OR* : 1,9 (1,4-2,7) 1,7 (1,1-2,8): < 10 cig/j 3,5(1,4-8,6): > 10 cig/j
Bouyer J <i>et al</i>	1998	1366	2445	OR* : 1,5 : <10 cig/j 2,0 : 10 à 19 cig/j 2,5 : ≥ 20 cig/j

Tableau 5 : Lien entre tabac et GEU - Etudes cas-témoins 1985 / 1998.
OR : Odds Ratio ; (IC) : Intervalle de confiance à 95 % ; RR : Risque relatif
* : OR ou RR ajusté

Annexe 4-6 : Tabagisme et GEU - Tableaux

E-Mem Acad Natle Chir. 2018;17(1):001.

Auteurs	Année	GEU	Témoins	RR/OR* (IC)
Castles A <i>et al</i>	1999	Méta-analyse		OR : 1,77
Aronsen L. <i>et al</i>	2002	Enquête sur 9237 femmes		RR : 1,5 (1,1-1,9)
Bouyer J <i>et al</i>	2003	803	1683	OR* : 1,7 (1,2-2,4) 1 à 9 cig/j : 3,1 (2,2 -4,3) 10 à 19 cig/j : 3,9 (2,6-5,9) ≥ 20 cig/j
Brodowska A <i>et al</i>	2005	214	215	OR augmenté : p = 0,0001
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	Méta-analyse en PMA		OR : 15,69 (2,87-87,76)
Weigert M <i>et al</i>	2009	633	211	Risque de récidence augmenté : p <0,0028

Tableau 6 : Lien entre tabac et GEU : publications de la période 1999 et 2009.

RR : Risque Relatif ; OR : Odds-Ratio ; OR* : OR ajusté

	Etudes publiées après 2009			
	Année	GEU	Témoins	OR
Nawrot TS <i>et al</i>	2013	Méta-analyse portant 10 632 femmes (concernant le risque GEU)		OR : 1,77 (1,31 - 2, 22)
Li C <i>et al</i>	2014	49	30	OR : 1,68 (1,06 - 2, 67)
		19	7	OR : 2,79 (1,17 - 6, 67)
		Tabagisme passif		OR : 1,72 (1,41 - 2, 10)
Moïni A <i>et al</i>	2014	353	249	OR : 1,70 (1,05 - 2, 85)
Hyland A <i>et al</i>	2015	83	340	OR : 1,43 (1,10 - 1, 86)
		Enquête sur 80 762 femmes*		OR : 1,61 (1,16 - 2, 24)

Tableau 7 : Lien entre tabac et GEU.

*WHIOS : Women's Health Initiative Observational Study :

**Tabagisme passif élevé : >10 ans enfance et travail + > 20 ans au domicile.

Annexe 5-0 : Poster au 12^e congrès de l'Albatros les 6, 7 et 8 juin 2018 Paris



KATANA
SANTÉ

29, rue Camille Pelletan
92 300 Levallois-Perret • France
N° de formateur : 11922147392
Téléphone : + 33 (0) 1 84 20 11 90
Fax : + 33 (0) 1 84 20 09 91
E-mail : info@katasanante.com
Site Internet : www.katasanante.com



12^e EDITION
Congrès International d'Addictologie de l'ALBATROS
Mercredi 6, jeudi 7 et vendredi 8 juin 2018
PARIS
Les addictions : du défi de la prévention à l'innovation thérapeutique

Cher Professeur Michel-Henri DELCROIX,

Au nom du Comité d'organisation, j'ai le plaisir de vous confirmer que votre abstract a bien été retenu en poster et a été présenté au 12^e congrès de l'ALBATROS les 6, 7 et 8 juin dernier à Paris (France) :

T CAFE – « Tabac Conduites Addictives Femmes Enceintes »
Impact du CO expiré sur le taux d'arrêt du tabac pergravidique
Michel-Henri DELCROIX - Limoges

Nous vous remercions de votre participation à cet événement et vous prions d'agréer, cher Professeur Michel-Henri DELCROIX, nos plus cordiales salutations.

Pr Amine BENYAMINA - Président du Congrès
Par délégation : Mme Annie EGGERMANN - KATANA santé



Katana Santé / Siège social : 29, rue Camille Pelletan - 92 300 Levallois Perret • France / SARL, capital social 55 000 €
RCS Nanterre 441 759 032 / Siret : 441 759 032 00044 / APE : 7022Z
Prestataire de formation - Déclaration d'activité enregistrée sous le N° 11922147392 auprès du Préfet de région d'Île-de-France

Annexe 6.1 : Communication orale Amsterdam 14 octobre 2019

Le 14 octobre 2019, j'ai présenté le design de la recherche TCAFE, au The Global Public Health Congress à Amsterdam, sous forme d'une communication orale « Smoking cessation by pregnant woman tobacco addictive behaviors in pregnant women » pour laquelle, j'ai obtenu un « certificate of recognition ».



Michel-Henri Delcroix et al., Neonatal Pediatr Med 2019, Volume 05

Joint Event on
31st European Pediatrics Congress & 5th Global Public Health Congress
October 14-15, 2019 | Amsterdam, Netherlands



Michel-Henri Delcroix
University of Limoges, France

Co-Authors
C Delcroix-Gomes¹, T Gaspard¹,
A Garnier¹, C Moudoumi¹, A Pichon¹,
& Harrouas¹, L Mjimo², F Mangue¹
and T Akopy³

¹École Doctorale Université de Limoges, France
²Hôpital Mère-Enfant Centre Hospitalier
Universitaire de Limoges, France
³CHU Limoges, Limoges, France

Smoking cessation by pregnant woman tobacco addictive behaviors in pregnant women

Background: France is the country in Europe where the prevalence of pregnant women who smoke is highest (35.9% before pregnancy and 21.8% in the third trimester, in 2008). According to the national perinatal survey of 2016, 17.1% still smoke in the third trimester. Currently, the screening and management of smoking in pregnant women is done on the basis of the daily cigarette number and minimum advice is provided. Improving the efficiency of prenatal care regarding maternal smoking is essential. No systematized practice, including the measurement of carbon monoxide (CO) in exhaled air, has generally been implemented in pregnancy follow-up.

Method: A 36-month, comparative, randomized, interventional study is being conducted in two parallel arms (experimental vs. normal management) of 300 patients each. The main objective is to assess the impact of the measurement of maternal expired CO followed by personalized information versus standard care on the rate of effective cessation of maternal smoking at childbirth. Secondary objectives are to evaluate its impact on maternal-fetal pathologies and on the intention of breastfeeding. Smoking cessation is based on patient self-report expired CO <3 ppm.

Results: The results indicated that our hypothesis is the expired CO measurement strategy as part of prenatal consultations will increase by 50% the rate of smoking cessation among pregnant women.

Conclusions: The study aims to promote a clinical approach integrating biological (measurement of expired CO) and psycho-social dimensions against smoking during pregnancy.

Main Message: The measurement of expired CO aims to reduce maternal smoking and perinatal health inequalities by increasing the efficiency of prenatal care.

Biography:
Michel-Henri Delcroix is a PhD student in Biology and Health at the Doctoral School of Limoges. He is an author and co-author of 10 books in Gynecology-Obstetric. He has written several articles on Smoking and Pregnancy.

mhdelcroix@bbox.fr

Journal of Neonatal Pediatrics, 1 (2019), 2372-2383Early Pediatrics & Global Public Health 2019Volume 05

Page 22

Review paper

Active or passive maternal smoking increases the risk of low birth weight or preterm delivery : benefits of cessation measures or tobacco control policies

Keywords

Smoking, pregnancy, carbon monoxide, IGR, preterm birth

Abstract

Introduction

In France, maternal smoking, active or passive, remains one of the highest in Europe. At the same time, there is an increase in the number of low-weight (<2500 g) or premature (<37 SA) newborns. The objective of this review is to examine the impact of active or passive maternal smoking on birth weight or preterm birth rate and to study the benefits of clinical smoking cessation or control policies.

Methods

Articles were selected from the last 20 years using the following keywords: maternal smoking, low birth weight, preterm birth, smoking cessation, passive smoking, expired carbon monoxide, tobacco control policies. The databases searched were Medline, PubMed, ScienceDirect. After three steps of screening, data from 116 articles were selected and discussed.

Results

Active smoking is associated in a dose-effect relationship, with increased risks of low birth weight (OR: 1.95 95%CI: 1.76-2.16) preterm delivery (OR:1.21, 95% CI 1.19-1.24). Passive smoking, mainly linked to the presence of a smoking spouse, increases the risk of low birth weight by 32% (OR: 1.32, 95% CI: 1.107-1.63) and that of preterm birth by 20% (OR: 1.20; 95% CI 1.03-1.35). our review confirmed the benefits of quitting smoking even in the third trimester in reducing the risk of SGA or of fetal growth restriction and preterm birth. Several studies of tobacco control policies have been shown to be effective in significantly reducing maternal smoking

Conclusions

Overall, there is sufficient evidence to infer a cause link between maternal active or passive smoking and low birth weight or preterm delivery. This causal link is convincing and sufficient to justify intensifying efforts to promote rapid progress in tobacco control policies with a vision for a tobacco-free generation and smoking cessation with best practices during pre-conception or pregnancy.

4 **Abstract**5 **Introduction:**

6 In France, maternal smoking, active or passive, remains one of the highest in Europe. At the same
7 time, there is an increase in the number of low-weight (< 2500g) or premature (< 37 SA) newborns.
8 The objective of this review is to examine the impact of active or passive maternal smoking on birth
9 weight or preterm birth rate and to study the benefits of clinical smoking cessation or control
10 policies.

11 **Methods:**

12 Articles were selected from the last 20 years using the following keywords: maternal smoking, low
13 birth weight, preterm birth, smoking cessation, passive smoking, expired carbon monoxide, tobacco
14 control policies. The databases searched were Medline, PubMed, ScienceDirect. After three steps
15 of screening, data from 116 articles were selected and discussed.

16 **Results:**

17 Active smoking is associated in a dose-effect relationship, with increased risks of low birth weight
18 (OR : 1.95 95 % CI ; 1.76-2.16) and preterm delivery (OR : 1.21, 95% CI ; 1.19-1.24). Passive
19 smoking, mainly linked to the presence of a smoking spouse, increases the risk of low birth weight
20 by 32% (OR: 1.32, 95% CI : 1.07-1.63) and that of preterm birth by 20% (OR : 1.20 ; 95% CI :
21 1.03-1.35). Our review confirmed the benefits of quitting smoking even in the third trimester in
22 reducing the risk of SGA or of fetal growth restriction (FGR) and preterm Birth (PTB). Several
23 studies of tobacco control policies have been shown to be effective in significantly reducing
24 maternal smoking.

25 **Conclusion**

26 Overall, there is sufficient evidence to infer a causal link between maternal active or passive
27 smoking and low birth weight or preterm delivery. This causal link is convincing and sufficient to
28 justify intensifying efforts to promote rapid progress in tobacco control policies with a vision for a
29 tobacco-free generation and smoking cessation with best practices during pre-conception or
30 pregnancy.

32 Introduction

33 France, despite the organization in 2004 of the Consensus Conference¹ with the National Agency
34 for Accreditation and Evaluation in Health (ANAES), became the High Authority for Health in 2005
35 (HAS i.e. French National Authority of Health), is the European country where the prevalence of
36 pregnant women who smoke is the highest (Euro-Peristat Project with SCPE and EUROCAT,
37 European Perinatal Health Report)². Thus, according to the French national perinatal survey of 2016,
38 27.1% of women smoke before pregnancy, and 17.1% in the 3rd trimester³.

39 This survey also identified a low level of education as the most observed factor in the group of
40 women who continue to smoke during pregnancy. Neonatal morbidity in relation to active and/or
41 passive maternal smoking does not appear to have changed fundamentally. The 2004 Surgeon
42 General's report found sufficient evidence to inter a causal relationship between maternal smoking
43 and fetal growth restriction and/or increased risk of preterm delivery⁴. On the other hand, the health
44 personnel consulted by pregnant women have probably not yet sufficiently fulfilled their role of
45 informing and managing the cessation of active or passive smoking during prenatal care.

46 The objective of this review is to examine the impact of active or passive maternal smoking on birth
47 weight or prematurity rates and to consider the benefits of clinical policies to stop or control
48 maternal smoking.

49 After a brief pathophysiologic review describing the toxicity of tobacco smoke through carbon
50 monoxide (CO), this review analyzes the associations between active maternal smoking, reduced
51 birth weight, risk of low birth weight (<2500g) or small-for-gestational age; and then the
52 associations with preterm delivery. Next, we analyzed the associations between passive maternal
53 smoking, reduced birth weight, and the risk of preterm delivery. Finally, we studied the benefits of
54 cessation measures and tobacco control policies on the cessation rate of pregnant women and on
55 neonatal indicators.

56 Methods

57 Articles were selected from the last 20 years using the following keywords: "active smoking in
58 pregnancy", "passive smoking in pregnancy", "second hand smoke in pregnancy", "expired carbon
59 monoxide", "intrauterine growth restriction", "small for gestational age", "preterm birth", "preterm
60 delivery", "preeclampsia", "tobacco control policies", "smoking cessation in pregnancy". The
61 databases searched were Medline, PubMed, ScienceDirect. After three successive selection stages,
62 the data from 116 articles were finally retained and discussed. The computerized search was
63 supplemented by a manual search of the references of the selected articles. On the other hand, the

65 risks associated with exposure to smoking during pregnancy have been presented in the form of
66 synoptic tables in descending order.

67 **CO toxicity: determining mechanism of tobacco smoke toxicity**

68 The carbon monoxide (CO), toxic gas, resulting from incomplete combustion, crosses the placenta
69 to attach to fetal hemoglobin and form fetal carboxyhemoglobin (FCO_{Hb}), which reduces the
70 transport capacity of oxygen and its delivery at the tissue level ⁵. The affinity of hemoglobin for
71 CO is 240 times greater than that for oxygen (O₂).

72 Fetal hemoglobin has an affinity for CO twice as great as maternal hemoglobin, this greater affinity
73 explains why the fetal concentration of FCO_{Hb} was found to be twice as high as those of their
74 mothers CO toxicity is caused by both tissue hypoxia and direct cellular toxic effects ^{6 7}.

75 Following maternal exposure to CO from tobacco smoke and the formation of maternal
76 CO_{Hb}, CO diffuses easily through the placenta and binds to fetal hemoglobin, Fetal hemoglobin
77 has a higher affinity for CO than maternal hemoglobin, the resulting concentration of fetal CO_{Hb} is
78 higher than maternal CO_{Hb} ⁸.

79 Our study published in 2005 ⁹ reveals that with a maternal exhaled CO level greater than 20 ppm,
80 FCO_{Hb} level measured on umbilical cord blood exceeds 5%. However, this threshold of 5%, is the
81 one usually used to indicate hyperbaric oxygen therapy in case of acute CO poisoning in a pregnant
82 woman ¹⁰. Reduction birth weight is linked to exposure CO reducing the oxygen carrying capacity
83 of fetal blood CO_{Hb} formation and degree of toxicity are related to the concentration and duration
84 of CO exposure ^{9 11}.

85 The birth weight and the rise in FCO_{Hb} levels, therefore the toxicity of CO, is a function of the
86 concentration of expired air CO in tobacco smoke and the duration of daily exposure to it throughout
87 pregnancy. The particular harmful role of the significant hypoxia caused by tobacco smoke, (and
88 cannabis in case of consumption of joints), is objectified by the amount of CO inhaled, easily
89 evaluated by the measurement of expired CO, which is perfectly correlated with the FCO_{Hb} level.
90 Thus the average birth weight (2693 g) is reduced by 755g when the fetal carboxyhemoglobin is
91 equal to 5.66% (maternal exhaled CO > 20 ppm) compared to the average birth weight (3448 g)
92 when the fetal carboxyhemoglobin level is equal to 1.46 % (maternal exhaled CO ≤ 5 ppm) ⁹.

93 A French study in pregnant ewes showed a sharp increase in fetal FCO_{Hb} of 4 to 18% and a decrease
94 in fetal oxygen pressure PO₂ of 17 to 11 mmHg, after maternal exposure to passive smoking for 2
95 hours ¹². This experimental work confirms the mechanism of toxicity of tobacco smoke via fetal
96 induced hypoxia.

98 The toxicity of tobacco smoke leads to a reduction in fetal development, in particular by hypoxia
99 induced by carbon monoxide (CO) but also by damaging the function of the placenta. In fact, fetoplacental exchanges which by the supply of oxygen or nutrients and the maintenance of O₂/CO₂
100 exchanges allow the normal development of the fetus^{13 14}. In addition to the reduction in oxygen
101 transport capacity, linked to the fixation of CO on hemoglobin, smoking disrupts placental energy
102 metabolism, acting on mitochondrial respiratory chains¹⁵.

104 Fetal hypoxia is a recognized factor in restricting fetal growth. Oxygenation of fetal tissue is
105 essential for normal fetal growth, with higher levels required during the second and third trimesters
106^{16 17 18}. In recent control case study found an average decrease in head circumference of 1,1 cm in
107 newborns exposed to maternal smoking compared to non-exposed ones¹⁹.

108 CO, via the hypoxia it induces, also has deleterious effects, on the development of the nervous
109 system with consequences, globally underestimated and variable according to the stage of
110 pregnancy^{20 21}. Thus, the risk of small circumference of the head (low versus normal), in relation
111 to the development of the brain, a large consumer of oxygen, is particularly high. (AOR : 5.5 ; 95%
112 CI 1.8-17.3) in case of maternal smoking²².

113 **Active maternal smoking and reduced birth weight – Table I**

114 According to our own research already cited⁹, we demonstrated, with the measurement of
115 (CO) expired to objectively assess the level of fetal exposure to smoking, that the reduction in birth
116 weight is all the greater as the maternal expired CO level is high. Thus with a rate between 6 and
117 10 ppm, the decrease in birth weight is on average 350 g compared to that of mothers with normal
118 exhaled CO ≤ 5 ppm, and the decrease in average birth weight is very important (755 g) if very
119 high maternal exhaled CO (≥ 20 ppm).

120 Bernstein et al, 2005, found a linear correlation between the reduction in newborn birth
121 weight and the number of cigarettes smoked in the third trimester²³. The hypothesis of a causal
122 link between exposure to active smoking and the reduction in birth weight is reinforced by the
123 existence of a dose time / effect relationship (reduction of about 27 g per each cigarette smoked in
124 the third trimester²³. The results of several studies support a such causal link between maternal
125 active smoking and decreased birth weight^{24 25}. Table I shows the average decrease in birth weight
126 related to smoking according to studies. Birth weight reduction was -332 g in women with exhaled
127 CO levels ≥ 3 ppm compared to women with CO levels < 3 ppm¹⁶.

129

Table I. Maternal smoking and average birth weight reduction

130

131

132

133

134

135

136

137

138

139

140

141

142

143

144

145

146

147

148

149

150

151

152

153

154

155

156

157

158

159

160

161

162

163

Authors	Average birth-weight reduction (g)
Meyer <i>et al.</i> , 2009 ²⁵	
- 1 to 10 cig/day	-657 g
- 11 to 20 cig/day	-677 g
- > 20 cig /day	-735 g
Gomez C <i>et al.</i> , 2005** ⁹	
- eCO : 6 to 10 ppm	-451 g
- eCO : 11 to 20 ppm	-709 g
- eCO > 20 ppm	-755 g
Al-Sheyab NA <i>et al.</i> , 2016 ²⁶	
- Tobacco + Shisha Smoking	-590 g
- Shisha Smoking	-470 g
Sabra <i>et al.</i> , 2018 ²⁷	-555 g
Reynolds C.M.E <i>et al.</i> , 2019 ¹⁶	-332 g
- eCO \geq 3 ppm **	
Voigt M <i>et al.</i> , 2009 ²⁸	
- Average age 20	-252 g
- Average age 30	-341 g
- Average age 40	-456 g
Berlin I <i>et al.</i> , 2017 ²⁹	
- 1 to 4 cig/day	-228 g
- 5 to 9 cig/day	-251 g
- \geq 10 cig /day	-262 g
Ko TJ <i>et al.</i> , 2014 ³⁰	
- 1 to 10 cig/day	-160 g
- 11 to 20 cig/day	-175 g
- > 20 cig /day	-388 g
Bergstra A.D <i>et al.</i> , 2021 ³¹	-266 g
Larsen S <i>et al.</i> , 2018 ³²	-262 g
Surgeon General 's report, 2014 ³³	-250 g
Ward <i>et al.</i> , 2007 ³⁴	
- to 10 cig/day	-86 g
- 11 to 20 cig/day	-190 g
- >20 cig /day	-275 g
Ribot B <i>et al.</i> , 2014 ³⁵	-178 g
Suzuki K <i>et al.</i> , 2016 ³⁶	-125 g to -136 g

164

6

165 **Active maternal smoking and low birth weight or fetal growth restriction or small for**
166 **gestational age- Table II**

167 The aim here is to examine the relationship between prenatal smoking influences of smoking
168 intensity or smoking in different trimesters and the risk of low birth weight. (LBW). Maternal
169 smoking has been shown to increase rates of LBW or fetal growth restriction (FGR) or small for
170 gestational age (SGA)³⁷. Low birth weight (LBW) is defined according to the World Health
171 Organization (WHO) as a birth weight of less than 2,500 g.

172 Maternal smoking is considered one of the leading causes of the most modifiable LBW or FGR or
173 SGA ^{38 39 40 27}. Smoking during pregnancy is associated with an increased risk of LBW or SGA,
174 with a causal link confirmed by a dose-response relationship.

175 Many studies to date have evaluated the effects of maternal smoking on LBW, with most results
176 showing a strong association between maternal smoking and LBW ⁴¹.

177 Table II summarizes the results of the various studies showing the link Table II summarizes the
178 results of the various studies showing the strong link in descending order between maternal active
179 smoking and the risk of LBW or SGA and FGR.

Table. II –Maternal active smoking and Low birth-weight (LBW) or Fetal Growth Restriction (FGR) or Small for Gestational Age (SGA).

Authors	Adjusted Odds Ratio (aOR), (95% CI) (smokers compared with non-smokers)
Reynolds M.C.E et al., 2019 ¹⁶ /LBW* Expired CO \geq 3 ppm	OR : 6.3 (1.4-27.1)
Knight-Agarwal CR et al., 2020 ⁴² /SGA** BMI \leq 18Kg/m ² BMI, 19-24 Kg /m ² BMI, 25-29 Kg /m ²	aOR : 2.66 (1.42-4.99) aOR : 3.14 (2.40-4.10) aOR : 1.92 (1.27-2.88)
BMI, 30-34 Kg /m ² BMI, 35-39 Kg /m ² BMI \geq 40 Kg /m ²	aOR : 2.03 (1.16-3.58) aOR : 2.37 (1.15-4.92) aOR : 4.51 (2.07-9.83)
Baba S et al., 2012 ⁴³ /SGA	aOR = 2.76 ; (2.62-2.91)
Wang X et al., 2020 ⁴⁴ /LBW	aOR : 2.4 (1.8-2.9)
Lamm S.H et al., 2020 ⁴⁵ /SGA	aOR: 2.36 (2.34-2.38)
Dietz PM, 2010 ⁴⁶ /LBW	aOR : 2.3 (2.3-2.5)
Pereira B. et al., 2017 ⁴⁷ /LBW	OR : 2.00 (1.77-2.26)
Tong VT et al., 2017 ⁴⁸ /SGA	aPR*** : 2.0(1.9-2.2)
Meyer S et al., 2009 ²⁵ /LBW -Smokers 11 to 20 cig/day	AOR : 2.1 (1.7-2.5)
Quelhas D <i>et al.</i> , 2018 ⁴⁹ /LBW - Middle Risk - Smokers 1 to 10 cig./day - Smokers > 10 cig./day	aOR 1.95 (1.76-2.16) aOR 1.69 (1.59-1.79) aOR 2.53 (2.31-2.78)
Voigt M et al., 2006 ³⁰ /SGA - 1 to 5 cig./day - >21 cig./day	OR: 1.72 (1.71-1.73) OR: 3.50 (3.15-3.51)
Baba S <i>et al.</i> , 2013 ³¹ / SGA -Smoking in only early pregnancy -Smoking throughout pregnancy	aOR : 1.26 (1.09-1.46) aOR : 2.55 (2.43-2.67)
Ward C et al., 2007 ³⁴ /LBW*	OR : 1.92 (1.60-2.29)
Newman M.G, et al.,2001 ⁵² /FGR* -Smokers with preeclampsia	OR : 1.85 (1.55-2.20)
Inoue S et al., 2017 ⁵³ /LBW (Maternal and paternal smoking)	aOR: 1.64 (1.18-2.27)
Blatt K <i>et al.</i> , 2015 ⁵⁴ /FGR* - Cessation after first trimester for FGR<10 th - Cessation after first trimester for FGR<5 th - Cessation after second trimester for FGR<10 th	aOR :1.19(1.13-1.24) aOR : 1.25(1.17-1.33) aOR : 1.37 (1.57-1.78)
- Cessation after second trimester for FGR<5 th - Smoking throughout pregnancy FGR <10 th - Smoking throughout pregnancy FGR <5 th	aOR : 1.83 (1.68-1.99) aOR : 2.26 (2.22-2.31) aOR : 2.44 (2.37-2.51)

*LBW: Low Birth Weight ; SGA** Small or gestational age ; FGR *** Fetal Growth Restriction
aPR*** : adjusted Prevalence Ratio; BMI : Body Mass Index

219 Smoking decreases the risk of preeclampsia (aOR: 0.85, 95% CI 0.73-0.99) but smokers with
220 preeclampsia had a higher risk of LBW: (OR/1.85, 95 CI 1.55-2.20) compared to non-smokers with
221 preeclampsia ⁵².

222 The limited number of studies that have used a biomarker to objectively assess the level of tobacco
223 exposure may explain an underestimation of reality ⁵⁵.

224 An Australian retrospective cohort study published in 2020 showed that the link between maternal
225 active smoking and the risk of SGA is also influenced by body mass index (BMI): the smokers with
226 a BMI ≥ 40 Kg/m² had the highest risk (aOR 4.51 2.07-9.83) ⁴².

227 To close this paragraph on the links between smoking and LBW or FGR it should be noted that the
228 use of cannabis, associated with tobacco, during pregnancy, unfortunately too often perceived by
229 pregnant women as a safer remedy than drug prescriptions increase also the risk of LBW (aOR :
230 1.8 ; 95% CI : 1.1 – 3.0) ^{56 57 58}.

231 **Maternal Active smoking and Preterm delivery (PTD) – Table III**

232 The increase in risk, with a dose-effect relationship, between preterm birth and maternal smoking,
233 has been observed for several decades (Table III).

234 A meta-analysis published in 2000 including 20 prospective studies had perfectly demonstrated the
235 dose-effect relationship of maternal active smoking with the risk of PTD : 27% increase in risk: OR:
236 1.27 (95% CI, 1.21-1.33) ⁵⁹. This dose-effect relationship is a strong argument for a causal role of
237 smoking in preterm birth: for light smoking, 1 to 10 cigarettes/day, OR: 1.25 (1.12-1.38), for
238 moderate smoking (11 to 20 cigarettes/day), OR: 1.38 (1.23-1.55) and intensive smoking (> 20
239 cig/day) OR: 1.31 (1.19-1.45) ⁶⁰. In a study published in 2001, involving 1,413,811 Swedish
240 newborns, the dose-effect relationship between maternal smoking and prematurity was also
241 confirmed: OR 1.39 (95% CI: 1.37-1.41) for 1 to 9 cigarettes/day and OR:1.65 (95% CI: 1.62-1.68)
242 for ≥ 10 cigarettes/day ⁵⁹.

243 The arguments for inferring a causal link with smoking are the pre-existence relationships, stability,
244 dose-effect and duration effect. These arguments are found in the studies summarized in Table III
245 with adjustment of the Odds ratio on other risk factors for preterm birth.

246 Different studies have found that certain genotypes (CYP1A1 and GSTT1 genotypes) interact with
247 smoking to modify the risk of preterm birth (PTD) ^{61 62}.

248 The risk of preterm birth in case of maternal smoking, is increased by 60% (OR = 1.6; 95% CI:
249 1.1–2.2), compared to non-smoking mothers with low-risk genotypes, (CYP1A1 [Aa/aa] and
250 GSTT1 genotypes). Maternal smoking significantly increased the risk of PTD in women at high

252 risk CYP1A1 and GSTT1 genotypes (OR = 5.8; 95% CI: 2.0–21.1) and particularly high in some
253 subgroups, (OR = 8.3; 95% CI: 2.7–30.6) ⁶².

254 A retrospective cohort study, published in 2016 ⁶³ involving 913.757 single live newborns between
255 20 and 42 weeks, assessed the risk of preterm birth according to the duration of maternal smoking :
256 smokers in the second trimester or throughout pregnancy, had compared to non-smokers, had
257 respectively a 21% (AOR: 1,21 ; 95% CI: 1.19 -1.24) and 70% increased risk (AOR : 1.70 ; 95%
258 CI: 1.60-1.80, OR adjusted for ethnicity, education, social protection, marital status and parity).

259 The risk of prematurity is highest when childbirth is associated with histological chorioamnionitis,
260 OR = 15.6; 95% CI: 4.1–76.7) but the association with smoking is due to the fact that smoking
261 women have bacterial vaginosis and/or premature rupture of membranes (PROM) much more often
262 than non-smokers ⁶⁴.

263 **Table III – Active maternal smoking and preterm delivery (PTD)**

264	Authors	OR* or aOR** or aPR**** (95% CI)
265	Tsai HJ et al., 2008 ⁶² - Low risk CYP 1 A1/ GSTT1 genotypes - High risk CYP 1A1/GSTT1 genotypes	OR: 1.6 (1.1-2.2) OR : 5.8 (2.0-21.1)
266	Burguet A. et al., 2004 ⁶⁵	aOR: 1.7(1.3-2.2)
267	Wang X et al., 2020 ⁴⁴	aOR : 1.6 (1.2-2.0)
268	Källén et al., 2001	
269	- < 10 cig./day	OR : 1.39 (1.37-1.41)
270	- ≥ 10 cig./day	OR : 1.65 (1.62-1.68)
271	Soneji S et al., 2019 ⁶⁶	
272	Smoking stop in first trimester	
273	- 1 to 9 cigarettes/day	OR : 1.16 (1.14-1.17)
274	- 10 to 19 cigarettes/day	OR : 1.24 (1.22-1.26)
275	- ≥20 cig/day	OR : 1.30 (1.28-1.33)
276	Smoking stop in second trimester:	
277	- 1 to 9 cig./day	OR:1.42 (1.39-1.44)
278	- 10 to 19 cig./day	OR: 1.50 (1.46-1.53)
279	- ≥20 cig/day	OR: 1.58 (1.53-1.63)
280	Lawder R et al., 2019 ⁶⁷	aOR : 1.41 (1.37-1.44)
281	Moore E et al., 2016 ⁶³ -Smoking until second trimester -Smoking throughout pregnancy	aOR : 1.21 (1.19-1.24) aOR : 1.70 (1.60-1.80)
282	Baba S. et al., 2012 ⁴³	aOR : 1.30 (1.25-1.36)
283	Shah NR. Et al. 2000 ⁶⁸	OR: 1.27 (1.21-1.33)
284	- 1 to 10 cig/day	OR: 1.25 (1.12-1.38)
285	- 11 to 20 cig/day	OR: 1.38 (1.23-1.55)
286	- > 20 cig/day	OR: 1.31 (1.19-1.45)
287	Diguisto C et al., 2020 ⁶⁹	aOR : 1.21 (1.19-1.24)

288 (*): OR: Odd Ratio; (**): aOR : adjusted Odd Ratio; (****) aPR: adjusted Prevalence Ratio

290 **Passive maternal smoking and birth weight reduction -Table IV**

291 In our study published in 2005⁹, we had noted with the objective measure of paternal expired CO,
 292 at delivery that the impact of passive smoking on the reduction of birth weight was important and
 293 proportional to the level of exposure to paternal smoking. These very significant results confirm
 294 the dose-effect relationship previously mentioned for maternal active smoking and that the impact
 295 of exposure to second-hand smoke should be better explored.

296 A study published in 2020, showed that indoor parental passive smoking, linked to the presence at
 297 home of a smoking spouse, doubles the risk of low birth weight (OR: 2.17; 95% CI: 1.09-4.33) and
 298 even triples this risk when combined with high outdoor air pollution (OR: 3.45; 95% CI: 1.27-
 299 9.39)⁷⁰. This results show the necessity of obtaining smoking information from both parents to
 300 evaluate the real adverse effect of passive smoking during pregnancy⁷¹.

301 Table IV. – Passive maternal smoking and birthweight reduction BWR* or LBW** < 2500 g

Authors	BWR*/LBW** g)
Lu C. et al., 2020 /LBW** ⁷⁰	
- Alone passive smoking	aOR : 2.17 (1.09-4.33)
- Both exposure to outdoor pollution	aOR : 3.45 (1.27-9.39)
Norsa'adah B, Salinah O, 2014 ⁷²	
- Birth Weight Reduction	-153 g
- Low Birth Weight	aOR: 2.60 (1.60-4.16)
Gomez C et al., 2005 ⁹	
/BWR*	
- paternal expired CO : 6 to 10 ppm*	-62 g
- paternal expired CO : 11 to 20 ppm	-237 g
- paternal expired CO : > 20 ppm	-356 g
Ribot B et al., 2014 /BWR* ³⁵	-129 g
Pereira B., Miguez MC, et al., 2020 ⁴⁷ /BWR	-105 g
Ward C et al., 2007 ³⁴	
- Birth weight reduction	-36 g (5-67 g)
Leonardi-Bee J et al., 2008 ⁷³ /BWR*	
- birth weight reduction	-33 g (16-51 g)
low birth weight	OR : 1.32 (1.07-1.63)

318 BWR* : Birth Weight Reduction LBW** : Low Birth Weight < 2500 g; * ppm : particle per million

320 **Passive maternal smoking and Preterm Delivery- Table V**

321 The dose-dependent relationship between passive smoking and preterm birth has been well
322 confirmed (Table V).

323 The various publications summarized in Table V, have shown the harmfulness of passive smoking
324 on the risk of preterm delivery. This risk is particularly high when the importance of passive
325 smoking is evaluated objectively, for example by measuring nicotine in the maternal hair (risk
326 multiplied by 6 if the concentration of nicotine in the hair is $\geq 4 \mu\text{g/g}$. The risk of premature delivery
327 is also very high (risk multiplied by 4) when the spouse is a heavy smoker (more than 20 cigarettes
328 per day)⁷⁴.

329 Table V. Passive smoking and Preterm birth (PTB)

Authors	aOR or OR (95% CI) or RR
330 Jaakkola JJ <i>et al.</i> , 2001 ⁷⁵ 331 -hair nicotine concentration $\geq 4,0 \mu\text{g/g}$	aOR : 6.12 (1.31-28.70)
332 Rajia R <i>et al.</i> , 2020 ⁷⁴ 333 (spouse > 20 cig/day)	aOR*: 4.03 (1.2 -13.5)
334 Qiu J <i>et al.</i> , 2014 ⁷⁶ 335 -very preterm birth <32 GW*	OR : 1.98 (1.41-2.76)
336 Cui H <i>et al.</i> , 2016 ⁷⁷	aOR* : 1.20 (1.07-1.34)
337 Leonardi Bee J <i>et al.</i> , 2008 ⁷³	OR : 1.18 (1.03-1.35)

338 (*) aOR : adjusted Odds Ratio

339 (*) GW : gestational weeks

341 **Effectiveness of Smoking cessation**

342 A meta-analysis of the Cochrane Library published in 2009 showed that different individual
343 interventions to reduce smoking during pregnancy (72 trials between 1975 and 2008 involving
344 25,000 women) reduced by 6% (RR = 0.94 ; 95% CI: 0.93-0.96) the risk of low birth weight and by
345 14% (RR = 0.86 ; 95% CI: 0.74-0.98), that of preterm birth ⁷⁸.

346 Studies published after this meta-analysis confirmed the benefits of quitting smoking even in the
347 third trimester in reducing the risk of SGA. or of fetal growth restriction (FGR) and preterm Birth
348 (PTB) ⁷⁹.

349 Baba et al., 2012 ⁴³, demonstrated a greater efficacy with intense interventions of smoking
350 cessation, with a 19% risk reduction (RR= 0.81, 95% CI: 0.69-0.96) of low birth weight and a
351 16% risk reduction (RR= 0.84, 95%: 0.71-0.99) of preterm birth. If mothers quit smoking before
352 the end of the first trimester of pregnancy, the birth weight is the same as that of children of non-
353 smoking mothers. If mothers continue to smoke during pregnancy, birth weight is reduced
354 depending on the level and duration of smoking ⁶³.

355 In addition to its own deleterious impact, spouse smoking greatly increases the risk for the mother
356 to continue smoking, up to nearly 9 times higher (OR 8.70; 95% CI 7.39-10.20) ⁸⁰. Also, smoking
357 cessation programs should therefore include smoking cessation management for smoking fathers at
358 the same time as for mothers ^{81 82}.

359 The commitment of perinatal professionals to help women who smoke, pregnant or want to have a
360 pregnancy to quit smoking is a key contributor to the efficiency of prenatal care ⁸³.

361 Quitting smoking before the third trimester removes or reduces the risk of neonatal morbidity LBW
362 or SGA or FGR and PTB ^{43 54 83}. The effectiveness of stopping exposure to maternal smoking
363 justifies that all effective interventions be mobilized to promote smoking cessation as early as
364 possible and throughout pregnancy ⁸⁴⁸⁵. This mobilization of resources by health professionals to
365 stop the exposure of unborn children to tobacco smoke appears all the more necessary as the
366 negative effects of the continuation of this exposure have been and remain underestimated, (a
367 significant percentage of women continuing to smoke without revealing it which induces biases in
368 the results)⁴⁶⁸⁶. Among the factors of continuation of maternal smoking, it is necessary to indicate
369 the co-consumption tobacco / cannabis (adjusted prevalence ratio) APR : 1.6 (95% CI: 1.2 -2,3)⁸⁷.
370 This co-consumption, willingly underestimated if it is not systematically sought, has an even more
371 deleterious impact than isolated smoking. A meta-analysis of the Cochrane Library published in
372 2013 including 86 studies found that behavioral interventions for pregnant women are effective in

374 increasing rates of smoking cessation (RR : 1.45 (95% CI (1.27-1.64) as well in reducing rates of
375 low birth weight (RR 0.82 (95% CI(0.71-0.94) or of preterm birth (0.82 (95% CI 0.70-0.96)⁸⁸.

376 **Effect of Tobacco Control Policies on perinatal health**

377 Several studies of tobacco control policies, taxes, and smokefree air laws, have proven to be
378 effective ,with a significant effect on reducing maternal smoking ^{89 90}.

379 In Scotland, the implementation of national smokefree air laws had an effect on reducing the
380 prevalence of prenatal smoking and preterm delivery ⁹¹.

381 In Quebec, the smoking ban in public spaces was associated with a significant reduction in the rate
382 of prematurity between 2003 and 2010 (91).

383 In Ireland, a study showed, a 25% decrease in the rate of prematurity (OR: 0.75; 95% CI 0.59-0.96)
384 after the legislation (2003-2005) prohibiting smoking in public places ⁹³

385 In Belgium, the rate of prematurity decreased by 3.13% (95% CI: 1.78-4.37) after the smoking ban
386 in restaurants in 2007 and by 2.65% (95% CI 0.13-5.11) after the smoking ban in bars in 2010 ⁹⁴.

387 In the United States, data from pooled cross-sections of women with live births during 2000–2005
388 in 29 states plus New York City (n=225,445) showed that a \$1.00 increase in taxes and smoking
389 bans in public places, had increased the number of smoking cessations in the third trimester
390 by between 4 to 5% after adjusting for the other covariates ⁸⁹.

391 **Discussion**

392 **Arguments to encourage Tobacco control and for a tobacco-free future**

393 Overall, active smoking during pregnancy doubles the risk of low birth weight (OR 1.95 ; 95% CI :
394 1.76-2.16) and increases the risk of preterm birth by 21% (OR 1.21; 95% CI: 1.19-1.24). Passive
395 smoking, mainly related to the presence of a smoking spouse, increases by 32% (OR 1.32, 95% CI:
396 1.07-1.63) the risk of low birth weight and by 20% (OR 1.20, 95% CI : 1.07-1.34), that of preterm
397 birth. It should be noted that the deleterious effects of active and/or passive smoking during
398 pregnancy described above are underestimated, due to biases closely related to under-declaring of
399 smoking before or during pregnancy : up to 22.9% of pregnant smokers and 9.2% of nonpregnant
400 smokers of reproductive age did not accurately disclose their smoking status ⁴⁶.

401 This effects synthesis of the fetal exposure to active or passive smoking during pregnancy is
402 sufficient to infer a causal relationship between exposure to active or passive tobacco smoke and
403 LBW or PTB.

404

14

405 Preterm birth (before 37 GW), a determining cause of neonatal morbidity and mortality according
406 to the World Health Organization, affects about 15 million children worldwide each year, including
407 more than one million with complications ⁹⁵. Maternal smoking and SHS exposure, during
408 pregnancy are the largest preventable cause of perinatal morbidity (LBW and/or PTB) ⁹⁶.

409 The burden of disease from tobacco smoke exposure is very heavy, and among the heaviest burdens
410 are those affecting infants ⁹⁷. Smoking parents being the main source of the child's exposure to
411 tobacco smoke ⁹⁸, allow them to quit smoking, will save years of quality of life and economize very
412 high health care expenses ⁹⁹.

413 According to the Global Burden of Disease Pediatric Collaboration study the preterm birth
414 complications are the second cause of death or disabilities Adjusted Life Years (DALYs) in children
415 and adolescents aged 0 to 19 years. In 2013, the leading causes of death among younger children
416 (aged < 5 years) were globally, after lower respiratory tract infections, preterm birth complications
417 (742 381 deaths; 95% CI, 591 348-910 767) ¹⁰⁰.

418 Ultimately, neonatal morbidity, limited here to low birth weight (LBW) and premature birth (PTB),
419 linked to in utero exposure to smoking, active and/or passive, represents for the child both a major
420 health inequality and a flagrant injustice ^{101 102}. A meta-analysis with 41 studies from North
421 America, Europe and China had estimated that implementation of smoke-free policies was
422 associated with reduction in rate of preterm birth (OR: -3.8% ; 95% CI, -6.4% to -1.2%) ¹⁰³.

423 Smoke-free legislation also appears to have its effect by reducing second-hand smoke. Increasing
424 tobacco taxation and the minimum legal age to purchase cigarettes are the most effective tools to
425 reduce smoking prevalence and the rate of low birth-weight babies ¹⁰⁴.

426 Reducing smoking prevalence, and SHS exposure are major goals of the FCTC ratified by 181
427 countries. So, it is of significant concern that MPOWER policies are only fully implemented by a
428 minority of these countries ¹⁰⁵. Some authors have long insisted on the need to pay as much attention
429 to the prevention of maternal exposure to passive smoking as to the prevention of active smoking
430 ⁷²⁷¹.

431 The WHO has formulated six key tobacco control policies that participating countries need to
432 implement, represented by the MPOWER acronym (*Monitor tobacco use and prevention policies,*
433 *Protect people from tobacco smoke, Offer help to quit tobacco use, Warn about the dangers of*
434 *tobacco, Enforce bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship, Raise taxes on tobacco*).
435 The imperative need to avoid the exposure of the unborn child to maternal and/or paternal smoking,
436 although already implicit in the Convention on the Rights of the Child, must be considered from the
437 perspective of "human rights" ¹⁰⁶ and Article 8 of the WHO Framework Convention on Tobacco
438 Control (FCTC)(107).

440 The health professionals (108) should also always provide evidence based services to really help
441 pregnant women avoid active and passive tobacco and/or cannabis smoke. Individual actions to help
442 people quit smoking before or during pregnancy are public health actions, which are essential to
443 rapidly improve children's health (109). Clinicians have a responsibility to facilitate a safe and guilt-
444 free environment for all pregnant women, to provide them with support, information and
445 motivational tools adapted to enable them to stop smoking and avoid exposure to second-hand
446 smoke. To achieve this, the means of effective action are, access to Nicotine Replacement Therapy
447 (NRT), other tobacco addiction treatments as well as cognitive behavioral therapies, application of
448 smoke-free policies, media campaigns and increased tobacco taxes^{81 85} (110). In the world, as in
449 France, there are too many premature and low birth weight births whose first preventable cause is
450 maternal and or paternal smoking (111). All perinatal professionals should be involved in
451 preventing, detecting active and/or passive smoking during pregnancy and if necessary implement
452 appropriate clinical modalities to enable each smoking woman and/or spouse to successfully quit
453 smoking.

454 On the other hand, given that one of the factors playing an important role in the continuation of
455 maternal smoking being the smoking spouse, with a risk likely 9 times higher, in case of smoking
456 spouse, it is imperative to ensure paternal smoking cessation at the same time as maternal smoking
457 cessation. Smoking cessation programs should include smoking fathers at the same time as the
458 most vulnerable smoking mothers. Finally, to better preserve the health of unborn children, the
459 strategy would benefit from mobilizing NGOs committed to a tobacco-free generation and a
460 tobacco-free society by organizing the denormalization of tobacco¹¹¹ (113). Indeed, to fight
461 effectively against the tobacco industry, which has always targeted children and adolescents the
462 means are known and must be mobilized (114).

463 The generalization of tobacco free pregnancy will come from joint commitment of health
464 professionals. Researchers should be conscious of their responsibility and opportunities to engage
465 with policymakers and media to achieve such a tobacco-free pregnancy in the future (115). This
466 result will arrive at best in the vision of an endgame of the tobacco epidemic (110) (116) (115).

467 **Strengths and limitations of the study**

468 Our review has several strengths: it analyzed the consequences of smoking during pregnancy on
469 two complications, low birth weight and preterm delivery, which directly impact the health of

471 newborns and children. This analysis was based on a drastic selection of the most relevant articles
472 published in the last twenty years. The ability to select was based on our long clinical experience in
473 the management of pregnant women with the systematic use of exhaled CO measurement for the
474 objective assessment of the level of exposure to active or passive smoking during pregnancy. Our
475 analysis also showed the benefit of management programs and tobacco control measures in reducing
476 in utero tobacco exposure of children and in improving neonatal morbidity indicators. Limitations
477 are that most publications have assessed the level of exposure to active or passive smoking during
478 pregnancy on the basis of patients' self-report.

479 **Conclusion**

480 The analysis of the main publications of the last 20 years clearly highlights a strong relationship
481 between smoking, active or passive, and the risk of low birth weight or premature birth. Smoking
482 during pregnancy is one of the leading preventable causes of neonatal morbidity.

483 These irrefutable deleterious impacts on neonatal morbidity, limited here to low birth weight and
484 prematurity, demonstrate the major public health challenge of preventing smoking, active and
485 passive, during pregnancy. Ultimately, this comprehensive strategy would have an extremely positive
486 impact not only for the health of children, but also for all humanity. While active and/or passive smoking
487 during pregnancy remains one of the main preventable causes of childhood morbidity worldwide, every step
488 must be made to stop active and/or passive smoking among women of childbearing age and to make effective
489 Kathleen Sebelius' message *"I believe that we can make the next generation tobacco-free."*

490 The consequences for the child, low birth weight or prematurity, related to his exposure in utero to
491 maternal smoking, active or passive, should be analyzed in the light of human rights and the rights
492 of the child. All means should therefore be mobilized to protect the fetus from exposure to tobacco
493 smoke.

494 **Acknowledgements**

495 Thanks to the association APPRI-Maternité sans Tabac, to the Association Nationale des Sages-Femmes
496 Tabacologues et Addictologues Françaises, to Marion Catellin and all the members of the Alliance Against

Manuscript body

[Download source file \(219.81 kB\)](#)



498 Tobacco (ACT), to Laurent Hubert Action on Smoking and Health, to Kelsey Romeo-Action on Smoking and
499 Health, to Me Patrick De Fontbressin.

500 **Disclosure of interest**

501 The authors have no conflicts of interest

502

18



503 Bibliography

- 504 1. Consensus conference on pregnancy and smoking, 7-8 October 2004, Lille, France. (text of
505 guidelines, short version). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005;34 Spec No 1:3S9-
506 20.
- 507 2. European Perinatal Health, 2018. Accessed July 22, 2021.
508 https://www.europeristat.com/images/EPHR2015_Euro-Peristat.pdf
- 509 3. ENP2016_rapport_complet.pdf. Accessed July 22, 2021. http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
- 511 4. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). *The Health*
512 *Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. Centers for Disease Control
513 and Prevention (US); 2004. Accessed April 11, 2022.
514 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44695/>
- 515 5. Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and
516 newborn infant. *Am J Obstet Gynecol*. 1977;129(1):69-103. doi:10.1016/0002-
517 9378(77)90824-9
- 518 6. Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009;28(2):152-160.
519 doi:10.1016/j.reprotox.2009.03.012
- 520 7. Hampson NB, Piantadosi CA, Thom SR, Weaver LK. Practice Recommendations in the
521 Diagnosis, Management, and Prevention of Carbon Monoxide Poisoning. *Am J Respir Crit*
522 *Care Med*. 2012;186(11):1095-1101. doi:10.1164/rccm.201207-1284CI
- 523 8. Longo LD, Hill EP. Carbon monoxide uptake and elimination in fetal and maternal sheep.
524 *Am J Physiol*. 1977;232(3):H324-330. doi:10.1152/ajpheart.1977.232.3.H324
- 525 9. Gomez C, Berlin I, Marquis P, Delcroix M. Expired air carbon monoxide concentration in
526 mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev*
527 *Med*. 2005;40(1):10-15. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.049
- 528 10. Aubard Y, Magne I. Carbon monoxide poisoning in pregnancy. *BJOG Int J Obstet*
529 *Gynaecol*. 2000;107(7):833-838. doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb11078.x
- 530 11. Merklinger-Gruchala A, Jasienska G, Kapiszewska M. Parity Conditions the Risk for Low
531 Birth Weight after Maternal Exposure to Air Pollution. *Biodemography Soc Biol*.
532 2017;63(1):71-86. doi:10.1080/19485565.2016.1264872
- 533 12. Brochot C, Aubry E, Fline MH, Deruelle P, Storme L, Houfflin Debarge V. SFRP-06 –
534 Recherche expérimentale – Effets du tabagisme passif maternel sur la circulation foeto-
535 placentaire. *Arch Pédiatrie*. 2008;15(5):1033. doi:10.1016/S0929-693X(08)72424-2
- 536 13. Gupta RK, Gupta RC. Chapter 68 - Placental Toxicity. In: Gupta RC, ed. *Reproductive and*
537 *Developmental Toxicology (Second Edition)*. Academic Press; 2017:1301-1325. Doi:
538 10.1016/B978-0-12-804239-7.00068-8. doi:10.1016/B978-0-12-804239-7.00068-8
- 539 14. Carter AM. Evolution of Factors Affecting Placental Oxygen Transfer. *Placenta*.
540 2009;30:19-25. doi:10.1016/j.placenta.2008.11.006

- 542 15. Bouhours-Nouet N, May-Panloup P, Coutant R, et al. Maternal smoking is associated with
543 mitochondrial DNA depletion and respiratory chain complex III deficiency in placenta. *Am*
544 *J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288(1):E171-177. doi:10.1152/ajpendo.00260.2003
- 545 16. Reynolds CME, Egan B, Kennedy RA, O'Malley E, Sheehan SR, Turner MJ. The
546 implications of high carbon monoxide levels in early pregnancy for neonatal outcomes. *Eur*
547 *J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;233:6-11. doi:10.1016/j.ejogrb.2018.11.020
- 548 17. Rueda-Clausen CF, Morton JS, Davidge ST. Effects of hypoxia-induced intrauterine growth
549 restriction on cardiopulmonary structure and function during adulthood. *Cardiovasc Res.*
550 2009;81(4):713-722. doi:10.1093/cvr/cvn341
- 551 18. Mandruzzato G, Antsaklis A, Botet F, et al. Intrauterine restriction (IUGR). *J Perinat Med.*
552 2008;36(4):277-281. doi:10.1515/JPM.2008.050
- 553 19. Froggatt S, Reissland N, Covey J. The effects of prenatal cigarette and e-cigarette exposure
554 on infant neurobehaviour: A comparison to a control group. *EClinicalMedicine.*
555 2020;28:100602. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100602
- 556 20. Levy RJ. Carbon monoxide pollution and neurodevelopment: A public health concern.
557 *Neurotoxicol Teratol.* 2015;49:31-40. doi:10.1016/j.ntt.2015.03.001
- 558 21. Schneider H. Oxygenation of the placental-fetal unit in humans. *Respir Physiol Neurobiol.*
559 2011;178(1):51-58. doi:10.1016/j.resp.2011.05.009
- 560 22. Coleman-Cowger VH, Oga EA, Peters EN, Mark K. Prevalence and associated birth
561 outcomes of co-use of Cannabis and tobacco cigarettes during pregnancy. *Neurotoxicol*
562 *Teratol.* 2018;68:84-90. doi:10.1016/j.ntt.2018.06.001
- 563 23. Bernstein IM, Mongeon JA, Badger GJ, Solomon L, Heil SH, Higgins ST. Maternal
564 smoking and its association with birth weight. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):986-991.
565 doi:10.1097/01.AOG.0000182580.78402.d2
- 566 24. England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC. Effects of
567 smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol.*
568 2001;154(8):694-701. doi:10.1093/aje/154.8.694
- 569 25. Meyer S, Raisig A, Gortner L, Ong MF, Bücheler M, Tutdibi E. In utero tobacco exposure:
570 The effects of heavy and very heavy smoking on the rate of SGA infants in the Federal
571 State of Saarland, Germany. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;146(1):37-40.
572 doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.031
- 573 26. Al-sheyab NA, Al-Fuqha RA, Kheirallah KA, Khabour OF, Alzoubi KH. Anthropometric
574 measurements of newborns of women who smoke waterpipe during pregnancy: a
575 comparative retrospective design. *Inhal Toxicol.* 2016;28(13):629-635.
576 doi:10.1080/08958378.2016.1244227
- 577 27. Sabra S, Malmqvist E, Almeida L, Gratacos E, Gomez Roig MD. Differential correlations
578 between maternal hair levels of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical
579 subtypes. *Alcohol.* 1 août 2018;70:43-9. *Alcohol.* August 1, 2018:70:43-9.

- 581 28. Voigt M, Briese V, Jorch G, Henrich W, Schneider KTM, Straube S. The Influence of
582 Smoking during Pregnancy on Fetal Growth. *Z Für Geburtshilfe Neonatol.*
583 2009;213(5):194-200. doi:10.1055/s-0029-1214405
- 584 29. Berlin I, Golmard JL, Jacob N, Tanguy ML, Heishman SJ. Cigarette Smoking During
585 Pregnancy: Do Complete Abstinence and Low Level Cigarette Smoking Have Similar
586 Impact on Birth Weight? *Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob.* 2017;19(5):518-524.
587 doi:10.1093/ntr/ntx033
- 588 30. Ko TJ, Tsai LY, Chu LC, et al. Parental Smoking During Pregnancy and Its Association
589 with Low Birth Weight, Small for Gestational Age, and Preterm Birth Offspring:
590 A Birth Cohort Study. *Pediatr Neonatol.* 2014;55(1):20-27.
591 doi:10.1016/j.pedneo.2013.05.005
- 592 31. Bergstra AD, Brunekreef B, Burdorf A. The influence of industry-related air pollution on
593 birth outcomes in an industrialized area. *Environ Pollut.* 2021;269:115741.
- 594 32. Larsen S, Haavaldsen C, Bjelland EK, Dypvik J, Jukic AM, Eskild A. Placental weight and
595 birthweight: the relations with number of daily cigarettes and smoking cessation in
596 pregnancy. A population study. *Int J Epidemiol.* 2018;47(4):1141-1150.
597 doi:10.1093/ije/dyy110
- 598 33. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on
599 Smoking and Health. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A*
600 *Report of the Surgeon General.* Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
601 Accessed August 2, 2021. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
- 602 34. Ward C, Lewis S, Coleman T. Prevalence of maternal smoking and environmental tobacco
603 smoke exposure during pregnancy and impact on birth weight: retrospective study using
604 Millennium Cohort. *BMC Public Health.* 2007;7(1):81. doi:10.1186/1471-2458-7-81
- 605 35. Ribot B, Isern R, Hernández-Martínez C, Canals J, Aranda N, Arijia V. Impacto del
606 tabaquismo, la exposición pasiva al tabaco y el dejar de fumar sobre la salud del recién
607 nacido. *Med Clinica.* 2014;143(2):57-63. doi:10.1016/j.medcli.2013.09.040
- 608 36. Suzuki K, Shinohara R, Sato M, Otawa S, Yamagata Z. Association Between Maternal
609 Smoking During Pregnancy and Birth Weight: An Appropriately Adjusted Model From the
610 Japan Environment and Children's Study. *J Epidemiol.* 2016;26(7):371-377.
611 doi:10.2188/jea.JE20150185
- 612 37. Magee BD, Hattis D, Kivel NM. Role of smoking in low birth weight. *J Reprod Med.*
613 2004;49(1):23-27.
- 614 38. Almond D, Chay KY, Lee DS. The Costs of Low Birth Weight*. *Q J Econ.*
615 2005;120(3):1031-1083. doi:10.1093/qje/120.3.1031
- 616 39. Hammoud AO, Bujold E, Sorokin Y, Schild C, Krapp M, Baumann P. Smoking in
617 pregnancy revisited: Findings from a large population-based study. *Am J Obstet Gynecol.*
618 2005;192(6):1856-1862. doi:10.1016/j.ajog.2004.12.057
- 619 40. Ismail H, Chang YL. Sequelae of Fetal Growth Restriction. *J Med Ultrasound.*
620 2012;20(4):191-200. doi:10.1016/j.jmu.2012.10.005

- 622 41. Rault E, Garabedian C. [Passive Smoking and Pregnancy - CNGOF-SFT Expert Report and
623 Guidelines for Smoking Management during Pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil Senol.*
624 2020;48(7-8):578-582. doi:10.1016/j.gofs.2020.03.027
- 625 42. Knight-Agarwal CR, Mellor D, Georgousopoulos EN, Krause B, Coghlan S. Maternal body
626 mass index, smoking status and small for gestational age: an Australian retrospective cohort
627 study. *Public Health.* 2020;185:381-385. doi:10.1016/j.puhe.2020.05.029
- 628 43. Baba S, Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Influence of smoking and snuff
629 cessation on risk of preterm birth. *Eur J Epidemiol.* 2012;27(4):297-304.
630 doi:10.1007/s10654-012-9676-8
- 631 44. Wang X, Lee NL, Burstyn I. Smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to
632 preterm birth and small-for-gestational-age in a 2016 U.S. national sample. *Prev Med.*
633 2020;134:106041. doi:10.1016/j.ypmed.2020.106041
- 634 45. Lamm SH, Ferdosi H, Boroje IJ, et al. Maternal tobacco use: A third-trimester risk factor
635 for small-for-gestational-age pregnancy outcome. *Prev Med Rep.* 2020;18:101080.
636 doi:10.1016/j.pmedr.2020.101080
- 637 46. Dietz PM, England LJ, Shapiro-Mendoza CK, Tong VT, Farr SL, Callaghan WM. Infant
638 morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. *Am J Prev Med.*
639 2010;39(1):45-52. doi:10.1016/j.amepre.2010.03.009
- 640 47. Pereira B, Míguez MC, Figueiredo B. Tobacco consumption and spontaneous quitting at the
641 first trimester of pregnancy. *Addict Behav.* 2017;64:111-117.
642 doi:10.1016/j.addbeh.2016.08.034
- 643 48. Tong VT, England LJ, Rockhill KM, D'Angelo DV. Risks of Preterm Delivery and Small
644 for Gestational Age Infants: Effects of Nondaily and Low-Intensity Daily Smoking During
645 Pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017;31(2):144-148. doi:10.1111/ppe.12343
- 646 49. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, et al. The association between active tobacco use
647 during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic
648 review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1372. doi:10.1186/s12889-018-
649 6137-7
- 650 50. Voigt M, Hermanussen M, Wittwer-Backofen U, Fusch C, Hesse V. Sex-specific
651 differences in birth weight due to maternal smoking during pregnancy. *Eur J Pediatr.*
652 2006;165(11):757-761. doi:10.1007/s00431-006-0169-1
- 653 51. Baba, S., Wikström, A. K., Stephansson, O., & Cnattingius, S. Changes in snuff and
654 smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births.
655 *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2013;120(4), 456-462.
- 656 52. Newman MG, Lindsay MK, Graves W. Cigarette smoking and pre-eclampsia: their
657 association and effects on clinical outcomes. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(3):166-170.
658 doi:10.1080/jmf.10.3.166.170
- 659 53. Inoue S, Naruse H, Yorifuji T, et al. Impact of maternal and paternal smoking on birth
660 outcomes. *J Public Health.* 2017;39(3):1-10. doi:10.1093/pubmed/fdw050

- 662 54. Blatt K, Moore E, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Association of Reported Trimester-
663 Specific Smoking Cessation and Fetal Growth Restriction. *Obstet Gynecol.*
664 2015;125(6):1452-1459. doi:10.1097/AOG.0000000000000679
- 665 55. Gorber SC, Schofield-Hurwitz S, Hardt J, Levasseur G, Tremblay M. The accuracy of self-
666 reported smoking: A systematic review of the relationship between self-reported and
667 cotinine-assessed smoking status. *Nicotine Tob Res.* 2009;11(1):12-24.
668 doi:10.1093/ntr/ntn010
- 669 56. Chang JC, Tarr JA, Holland CL, et al. Beliefs and attitudes regarding prenatal marijuana
670 use: Perspectives of pregnant women who report use. *Drug Alcohol Depend.* 2019;196:14-
671 20. doi:10.1016/j.drugalcdep.2018.11.028
- 672 57. Ko JY, Coy KC, Haight SC, et al. Characteristics of Marijuana Use During Pregnancy —
673 Eight States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2017. *Morb Mortal Wkly*
674 *Rep.* 2020;69(32):1058-1063. doi:10.15585/mmwr.mm6932a2
- 675 58. Haight SC, King BA, Bombard JM, et al. Frequency of cannabis use during pregnancy and
676 adverse infant outcomes, by cigarette smoking status – 8 PRAMS states, 2017. *Drug*
677 *Alcohol Depend.* 2021;220:108507. doi:10.1016/j.drugalcdep.2021.108507
- 678 59. Källén K. The impact of maternal smoking during pregnancy on delivery outcome. *Eur J*
679 *Public Health.* 2001;11(3):329-333. doi:10.1093/eurpub/11.3.329
- 680 60. Nirav R. Shah, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies
681 on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet*
682 *Gynecol.* 2000;182(2):465-472. doi:10.1016/S0002-9378(00)70240-7
- 683 61. Aliyu MH, Lynch O, Saidu R, Alio AP, Marty PJ, Salihu HM. Intrauterine Exposure to
684 Tobacco and Risk of Medically Indicated and Spontaneous Preterm Birth. *Am J Perinatol.*
685 2010;27(5):405-410. doi:10.1055/s-0029-1243316
- 686 62. Tsai HJ, Liu X, Mestan K, et al. Maternal cigarette smoking, metabolic gene
687 polymorphisms, and preterm delivery: new insights on G×E interactions and pathogenic
688 pathways. *Hum Genet.* 2008;123(4):359-369. doi:10.1007/s00439-008-0485-9
- 689 63. Moore E, Blatt K, Chen A, Van Hook J, DeFranco EA. Relationship of trimester-specific
690 smoking patterns and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(1):109.e1-
691 109.e6. doi:10.1016/j.ajog.2016.01.167
- 692 64. Brotman RM, He X, Gajer P, et al. Association between cigarette smoking and the vaginal
693 microbiota: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2014;14:471. doi:10.1186/1471-2334-14-471
- 694 65. Burguet A, Kaminski M, Abraham-Lerat L, et al. The complex relationship between
695 smoking in pregnancy and very preterm delivery. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.*
696 2004;111(3):258-265. doi:10.1046/j.1471-0528.2003.00037.x
- 697 66. Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of Maternal Cigarette Smoking and Smoking
698 Cessation With Preterm Birth. *JAMA Netw Open.* 2019;2(4):e192514-e192514.
699 doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.2514
- 700 67. Lawder R, Whyte B, Wood R, Fischbacher C, Tappin DM. Impact of maternal smoking on
701 early childhood health: a retrospective cohort linked dataset analysis of 697 003 children

- 703 born in Scotland 1997–2009. *BMJ Open*. 2019;9(3):e023213. doi:10.1136/bmjopen-2018-
704 023213
- 705 68. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on
706 the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet*
707 *Gynecol*. 2000;182(2):465-472. doi:10.1016/S0002-9378(00)70240-7
- 708 69. Diguisto C, Dochez V. [Consequences of Active Cigarette Smoking in
709 Pregnancy - CNGOF-SFT Expert Report and Guidelines on the management of smoking
710 during pregnancy]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020;48(7-8):559-566.
711 doi:10.1016/j.gofs.2020.03.025
- 712 70. Lu C, Zhang W, Zheng X, Sun J, Chen L, Deng Q. Combined effects of ambient air
713 pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere*.
714 2020;240:124836. doi:10.1016/j.chemosphere.2019.124836
- 715 71. Wahabi HA, Alzeidan RA, Fayed AA, Mandil A, Al-Shaikh G, Esmail SA. Effects of
716 secondhand smoke on the birth weight of term infants and the demographic profile of Saudi
717 exposed women. *BMC Public Health*. 2013;13(1):341. doi:10.1186/1471-2458-13-341
- 718 72. Norsa'adah B, SALINAH O. The Effect of Second-Hand Smoke Exposure during
719 Pregnancy on the Newborn Weight in Malaysia. *Malays J Med Sci MJMS*. 2014;21(2):44-
720 53.
- 721 73. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental Tobacco Smoke and Fetal
722 Health: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
723 2008;93:F351-61. doi:10.1136/adc.2007.133553
- 724 74. Rajia R, Massi MN, Ahmad M, Arifuddin S, Miskad UA. Parity, exposure to cigarette
725 smoke and the presence of bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* are related to preterm
726 labor incidence. *Enferm Clinica*. 2020;30:524-527. doi:10.1016/j.enfcli.2019.07.152
- 727 75. Jaakkola JJ, Jaakkola N, Zahlsen K. Fetal growth and length of gestation in relation to
728 prenatal exposure to environmental tobacco smoke assessed by hair nicotine concentration.
729 *Environ Health Perspect*. 2001;109(6):557-561. doi:10.1289/ehp.01109557
- 730 76. Qiu J, He X, Cui H, et al. Passive smoking and preterm birth in urban China. *Am J*
731 *Epidemiol*. 2014;180(1):94-102. doi:10.1093/aje/kwu092
- 732 77. Cui H, Gong TT, Liu CX, Wu QJ. Associations between Passive Maternal Smoking during
733 Pregnancy and Preterm Birth: Evidence from a Meta-Analysis of Observational Studies.
734 *PLOS ONE*. 2016;11(1):e0147848. doi:10.1371/journal.pone.0147848
- 735 78. Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for
736 promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*.
737 2009;(3):CD001055. doi:10.1002/14651858.CD001055.pub3
- 738 79. McCowan LME, Dekker GA, Chan E, et al. Spontaneous preterm birth and small for
739 gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort
740 study. *BMJ*. 2009;338:b1081. doi:10.1136/bmj.b1081

- 742 80. Schneider S, Huy C, Schütz J, Diehl K. Smoking cessation during pregnancy: A systematic
743 literature review. *Drug Alcohol Rev.* 2010;29(1):81-90. doi:10.1111/j.1465-
744 3362.2009.00098.x
- 745 81. Siu AL, U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral and Pharmacotherapy
746 Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S.
747 Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.*
748 2015;163(8):622-634. doi:10.7326/M15-2023
- 749 82. El-Khoury F, Sutter-Dallay AL, Waerden JVD, et al. Smoking Trajectories during the
750 Perinatal Period and Their Risk Factors: The Nationally Representative French ELFE
751 (Etude Longitudinale Française Depuis l'Enfance) Birth Cohort Study. *Eur Addict Res.*
752 2017;23(4):194-203. doi:10.1159/000479022
- 753 83. Yan J, Groothuis PA. Timing of Prenatal Smoking Cessation or Reduction and Infant Birth
754 Weight: Evidence from the United Kingdom Millennium Cohort Study. *Matern Child*
755 *Health J.* 2015;19(3):447-458. doi:10.1007/s10995-014-1516-x
- 756 84. Räsänen S, Sankilampi U, Gissler M, et al. Smoking cessation in the first trimester reduces
757 most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to
758 neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in
759 Finland. *J Epidemiol Community Health.* 2014;68(2):159-164. doi:10.1136/jech-2013-
760 202991
- 761 85. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, et al. Effect of tobacco control policies on perinatal and
762 child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2017;2(9):e420-
763 e437. doi:10.1016/S2468-2667(17)30144-5
- 764 86. Shipton D, Tappin DM, Vadiveloo T, Crossley JA, Aitken DA, Chalmers J. Reliability of
765 self reported smoking status by pregnant women for estimating smoking prevalence: a
766 retrospective, cross sectional study. *BMJ.* 2009;339:b4347. doi:10.1136/bmj.b4347
- 767 87. Curtin SC, Matthews TJ. Smoking prevalence and cessation before and during pregnancy:
768 data from the birth certificate, 2014. *Natl Vital Stat Rep Cent Dis Control Prev Natl Cent*
769 *Health Stat Natl Vital Stat Syst.* 2016;65(1):1-14.
- 770 88. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S, et al. Psychosocial interventions for supporting
771 women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:CD001055.
772 doi:10.1002/14651858.CD001055.pub4
- 773 89. Adams EK, Markowitz S, Kannan V, Dietz PM, Tong VT, Malarcher AM. Reducing
774 Prenatal Smoking: The Role of State Policies. *Am J Prev Med.* 2012;43(1):34-40.
775 doi:10.1016/j.amepre.2012.02.030
- 776 90. Nguyen KH, Wright RJ, Sorensen G, Subramanian SV. Association between local indoor
777 smoking ordinances in Massachusetts and cigarette smoking during pregnancy: a multilevel
778 analysis. *Tob Control.* 2013;22(3):184-189. doi:10.1136/tobaccocontrol-2011-050157
- 779 91. Mackay DF, Nelson SM, Haw SJ, Pell JP. Impact of Scotland's Smoke-Free Legislation on
780 Pregnancy Complications: Retrospective Cohort Study. *PLOS Med.* 2012;9(3):e1001175.
781 doi:10.1371/journal.pmed.1001175

- 783 92. McKinnon B, Auger N, Kaufman JS. The impact of smoke-free legislation on educational
784 differences in birth outcomes. *J Epidemiol Community Health*. 2015;69(10):937-943.
785 doi:10.1136/jech-2015-205779
- 786 93. Kabir Z, Clarke V, Conroy R, McNamee E, Daly S, Clancy L. Low birthweight and preterm
787 birth rates 1 year before and after the Irish workplace smoking ban. *BJOG Int J Obstet*
788 *Gynaecol*. 2009;116(13):1782-1787. doi:10.1111/j.1471-0528.2009.02374.x
- 789 94. Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of a stepwise
790 introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely
791 collected birth data. *BMJ*. 2013;346:f441. doi:10.1136/bmj.f441
- 792 95. Tobacco Free Initiative (World Health Organization). *WHO Recommendations for the*
793 *Prevention and Management of Tobacco Use and Second-Hand Smoke Exposure in*
794 *Pregnancy*.; 2013. Accessed July 23, 2021.
795 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190304/>
- 796 96. McEvoy CT, Spindel ER. Pulmonary Effects of Maternal Smoking on the Fetus and Child:
797 Effects on Lung Development, Respiratory Morbidities, and Life Long Lung Health.
798 *Paediatr Respir Rev*. 2017;21:27-33. doi:10.1016/j.prrv.2016.08.005
- 799 97. Öberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of
800 disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192
801 countries. *The Lancet*. 2011;377(9760):139-146. doi:10.1016/S0140-6736(10)61388-8
- 802 98. Ebbert JO, Jacobson RM. Reducing Childhood Tobacco Smoke Exposure. *JAMA*.
803 2016;315(23):2610-2611. doi:10.1001/jama.2016.6751
- 804 99. Stotts AL, Northrup TF, Green C, et al. Reducing Tobacco Smoke Exposure in High-Risk
805 Infants: A Randomized, Controlled Trial. *J Pediatr*. 2020;218:35-41.e1.
806 doi:10.1016/j.jpeds.2019.10.070
- 807 100. Global Burden of Disease Pediatrics Collaboration. Global and National Burden of Diseases
808 and Injuries Among Children and Adolescents Between 1990 and 2013: Findings From the
809 Global Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(3):267-287.
810 doi:10.1001/jamapediatrics.2015.4276
- 811 101. Beauchamp TL, Beauchamp P of P and SRS at the KI of ETL, Childress JF, Childress UP
812 and HP of EJF. *Principles of Biomedical Ethics*. Oxford University Press; 2001.
- 813 102. Braillon A. Violence during pregnancy. What about smoking? *Acta Obstet Gynecol Scand*.
814 2010;89(4):597-597. doi:10.3109/00016340903410923
- 815 103. Faber T, Kumar A, Mackenbach JP, et al.,. Global and national burden of diseases and
816 injuries among children and adolescents between 1990 and 2013 ; findings from the Global
817 Burden of Disease 2013 Study. *JAMA Pediatr*. Published online 2016;170 : 267-87.
- 818 104. Yan Ji. The Effects of a Minimum Cigarette Purchase Age of 21 on Prenatal Smoking and
819 Infant Health. *East Econ J*. 2014;40(3):289-308. doi:10.1057/ej.2013.42
- 820 105. *WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2017: Monitoring Tobacco Use and*
821 *Prevention Policies*. World health organization; 2017.

- 823 106. De Fontbressin P. Convention européenne des Droits de l'Homme et Maternité Sans
824 Tabac, APPRI Association Périnatalité Prévention Recherche Information, Le Mag Zéro
825 tabac, alcool, cannabis, 2011, 2 : 10-11. *Mag Zéro Tab Alcool Cannabis 2011 2 10-11*.
826 2011;(2):10-11.
- 827 107. Organization WH. WHO Framework Convention on Tobacco Control. In: WHO
828 Framework Convention on Tobacco Control. 2003.
- 829 108. American College of Obstetricians and Gynecologists ACOG. Tobacco and Nicotine
830 Cessation During Pregnancy: ACOG Committee Opinion, Number 807. *Obstet Gynecol*.
831 mai 2020;135(5):e221-9.
- 832 109. Knight-Agarwal CR, Williams LT, Davis D, Davey R, Shepherd R, Downing A, et al. The
833 perspectives of obese women receiving antenatal care: A qualitative study of women's
834 experiences. *Women and Birth*. 1 avr 2016;29(2):189-95.
- 835 110. Fallin-Bennett A, Scott T, Fallin-Bennett K, Ashford K. Call to Action to Reduce Tobacco
836 Use During Pregnancy. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 1 sept
837 2019;48(5):563-7.
- 838 111. Pugmire J, Sweeting H, Moore L. Environmental tobacco smoke exposure among infants,
839 children and young people: now is no time to relax. *Archives of Disease in Childhood*. 1
840 févr 2017;102(2):117-8.
- 841 112. United States Public Health Service Office of the Surgeon General, National Center for
842 Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health.
843 Smoking Cessation: A Report of the Surgeon General [Internet]. Washington (DC): US
844 Department of Health and Human Services; 2020 [cité 12 avr 2022]. (Publications and
845 Reports of the Surgeon General). Disponible sur:
846 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK555591/>
- 847 113. Lemer C, Cheung CR, Viner R, Wolfe I. Health policy research: successes and challenges.
848 *Archives of Disease in Childhood*. 1 avr 2015;100(4):376-9.
- 849 114. McDaniel PA, Smith EA, Malone RE. The tobacco endgame: a qualitative review and
850 synthesis. *Tobacco Control*. 1 sept 2016;25(5):594-604.
- 851 115. Hayashi K, Matsuda Y, Kawamichi Y, Shiozaki A, Saito S. Smoking During Pregnancy
852 Increases Risks of Various Obstetric Complications: A Case-Cohort Study of the Japan
853 Perinatal Registry Network Database. *J Epidemiol*. 5 janv 2011;21(1):61-6.

Annexe 6.4 : Article Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth



Available online at www.sciencedirect.com



Preventive Medicine 40 (2005) 10–15

Preventive
Medicine

www.elsevier.com/locate/ypmed

Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth

Conchita Gomez, Midwife,^{a,b} Ivan Berlin, M.D., Ph.D.,^{c,*}
Pierre Marquis, M.D.,^a and Michel Delcroix, M.D.^b

^a Centre Hospitalier d' Arras, Maternité Georges Pernin, Arras, France

^b Association Périnatale Prévention Recherche Information, Bailleul, France

^c Service de Pharmacologie, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Available online 10 June 2004

Abstract

Background. Smoking during pregnancy is associated with reduced birthweight; this relation can be reversed by smoking cessation. Some but not all previous studies have shown that smoking reduction (measured as cigarettes/day or urinary cotinine) may also improve birthweight. The relationship between maternal and spouses' expired air carbon monoxide (CO) concentrations (EACO) on fetal growth has not yet been evaluated.

Methods. Eight hundred fifty-six smoking and nonsmoking pregnant women were followed during their pregnancy. Their EACO was determined in the first trimester and during delivery. The spouses' EACO were also measured at delivery. The main outcome measure was the infants' birthweight. Secondary measures included head circumference, Apgar score, and heart rate at delivery. Cord blood fetal carboxyhemoglobin (FCOHb) served as internal control.

Results. Birthweight dose-dependently and significantly decreased with increasing level of maternal (0–5: 3406 ± 32; 6–10: 3048 ± 57; 11–20: 2858 ± 54; >20 ppm: 2739 ± 34 g, $P < 0.0001$) or spouses' EACO (0–5: 3546 ± 25; 6–10: 3484 ± 51; 11–20: 3309 ± 47; >20 ppm: 3190 ± 57 g, $P < 0.0001$). Even the birthweight of newborns whose mother had EACO between 6 and 10 ppm was significantly lower than the birthweight of newborns whose mother had an EACO between 0 and 5 ppm. Spouses' EACO of delivering women with EACO of 0–5 ppm showed similar effect. Head circumference, Apgar score, and normal term gestational age decreased also significantly with increasing maternal or spouses' EACO.

Conclusions. Both maternal and spouses' EACO measured during delivery, a proxy of EACO during pregnancy, were dose-dependently and inversely associated with fetal growth. Even low maternal (6 to 10 ppm) or spouses' (11 to 20 ppm) EACO may be associated with significantly lower birthweight.

© 2004 The Institute For Cancer Prevention and Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Expired air carbon monoxide; Pregnancy; Spouses; Birth characteristics

Introduction

Tobacco smoking of pregnant women has increased in France during the last 20 years: 14.8% of pregnant women smoked during the third trimester in 1981 [1]; third trimester smoking reached 25.1% in 1995, and it seems to be stable since that time [2]. This prevalence is similar to that reported for the United States [3]. Cigarette smoking during pregnan-

cy adversely affects perinatal morbidity and mortality [4], and it is associated with reduced birthweight [5]. Even light smoking (<5 cigarettes daily) is associated with elevated rates of low birthweight [6]. Maternal smoking may also predict different types of childhood morbidity [3,7–9] and is a risk factor for tobacco dependence in adulthood [10].

Cigarette smoke contains several thousands of chemicals including carbon monoxide (CO) whose amount varies from 10 to 23 mg per cigarette [4]. There is strong evidence that smoking cessation during pregnancy improves neonatal outcome in particular birthweight [11,12] and that non-pharmacological interventions leading to reduction of smoking in pregnant women yield in less birthweight reduction

* Corresponding author. Service de Pharmacologie, Groupe Hospitalier Universitaire Pitié-Salpêtrière, 47, Bd de l'Hôpital, 75013 Paris, Cedex 13, France. Fax: +33-1-42-16-16-88.

E-mail address: ivan.berlin@psslap-hop-paris.fr (I. Berlin).

[13]. However, smoking reductions during pregnancy do not seem to reduce significantly loss in birthweight of term infants in all studies [11,14].

Most of the previous studies used self-reported cigarette-per-day consumption to assess the impact of maternal smoking on birthweight; however, use of biochemical markers, for example, cotinine, may give more consistent results [11,14–16].

Expired air CO concentration (EACO) can easily and noninvasively be determined, it does not need a laboratory background, it is used in everyday clinical practice to help smokers quit, and it is a proposed method, along with determination of urinary cotinine concentration to assess lack of smoking in pregnant women [17]. Because CO has demonstrated fetal toxicity and expired air CO takes into account not only active but also passive smoking, expired air CO measurements in pregnant women may offer an adequate approach to estimate in utero exposition to CO and may be associated with unfavorable characteristics of fetal growth.

Therefore, the aim of this study was to assess whether maternal or spouses' expired air CO concentration is associated with birth characteristics. Fetal carboxyhemoglobin (FCOHb) determined in cord blood was used as an internal control.

Methods

This was a monocenter study, realized between May 15, 2001, and September 30, 2003, in an obstetric hospital in Arras, Region Nord-Pas-de-Calais, France. Eight hundred fifty-six consecutive smoking and nonsmoking pregnant women were included. They were included if they had a singleton pregnancy without complication with spontaneous labor by vaginal delivery or programmed cesarean section. Pregnancy should be at normal term (37 to 41 weeks gestation). Women were not included if they had twin pregnancy, reported alcohol abuse or dependence, drug addiction; if they had any chronic medical disease condition, maternal respiratory insufficiency, or any other acute illness at the time of delivery; if there was a suspicion of fetal malformation; if the cardiotocographic recording was less than 1 h; and if no maternal expired air CO was available at delivery or if the amount of cord blood samples was insufficient for fetal carboxyhemoglobin determinations.

All smoking women received a standard brief counseling to help them quit at each prenatal visit. The study protocol was approved by the ethics committee of the Centre Hospitalier of Arras, France. All women and their spouses signed a written informed consent.

For pregnant women, expired air CO measures were taken during the first trimester visit and in the delivery room just before delivery. Spouses' expired air CO was also measured at the time of delivery. The same regularly

calibrated CO tester was used for each measurement (Micro CO Tester, Micro Medical Ltd., Rochester, Kent, UK). Repeated standard calibration showed less than 2% variation during the study. The expired air CO measurement was realized according to detailed written guidelines, and persons performing the measure were trained beforehand. Most of the measures were taken by the first author (CG). When the first author was off-duty, only two other persons were authorized to measure expired air CO.

During delivery, cord blood samples were drawn into a preheparinized blood gas syringe from the umbilical vein (3.5 mL). Blood samples were kept on ice for less than 1 h before transportation at 4°C to the biochemistry laboratory. Fetal carboxyhemoglobin (% of total hemoglobin) was determined by a standard spectrophotometric method distinguishing well carboxyhemoglobin from oxyhemoglobin (Rapidlab 800 series, Module CO-OX 835, Bayer Diagnostics, UK). The interassay coefficients of variation was 12% at a mean of 1% of fetal carboxyhemoglobin.

Fetal heart rate was recorded by a Hewlett-Packard Cardiotocograph (Kent, UK). The normality of fetal heart rate was defined according to criteria of the French National Agency for Accreditation and Evaluations for Health [18]. Briefly, the fetal heart rates were categorized as normal (scores 8 to 10), suspicion of abnormal (scores 6 to 7), and overtly abnormal (≤ 6) according to the score of Fisher and Krebs [18]. The score was calculated after a 30-min recording of fetal heart rate. For data analysis, "suspicion of abnormal" and "abnormal" categories were collapsed into the category "not normal."

Statistical analysis

Variables according to maternal and spouses' expired air CO concentrations were compared by General Linear MANOVA adjusted for maternal age, number of previous pregnancies, and the newborns' sex. Post hoc pairwise comparisons were done by Bonferroni method. Wilcoxon signed rank test was used for dependent sample comparisons. Correlations were tested by Pearson least squares method. Data were analyzed with the statistical package SPSS Version 10.0 (Chicago, IL, USA) and presented as mean (SD) if otherwise not indicated. A *P* value of 0.05 or less was considered significant.

Results

The mean (SD) age of the women was 28 (4.6) years (range: 13 to 42), the mean gestational age was 38.9 (1.2) months (range: 37 to 41), and the mean birthweight was 3198 (525) g (range: 1800 to 4590). This was the first birth in 374 (43.6%), second in 326 (38.1%), and third in 116 (13.6%) cases. Eighteen percent had programmed cesarean section. Ninety-five percent of the women were Caucasian, 1% were of Asian origin, and 4% of African origin. Thirty-

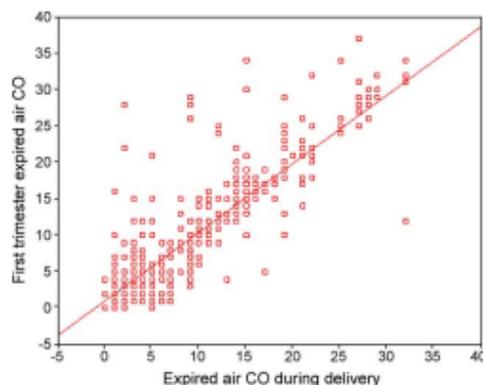


Fig. 1. Relationship between expired air carbon monoxide (CO, ppm) measured during the first trimester of pregnancy and during delivery.

nine percent were married, 38% were living together as husband and wife but not married, and 23% were single. Thirty-six percent had only elementary school education, 48% had high school education, and 16% had college level education. Seventy-five percent were employed, 21% were unemployed, and 4% were students. The mean expired air CO concentration of the pregnant women in the first trimester was 8 (7.5) ppm (range: 0 to 37) and during delivery was 7.4 (6.7) ppm (range: 0 to 32), an average decrease of 0.57 (3.9) ppm ($P < 0.001$). First trimester expired air CO highly correlated with expired air CO during delivery ($R = 0.86$, $CO_{\text{first trimester}} = 1.09 + 0.79 CO_{\text{delivery}}$, $P < 0.0001$) (Fig. 1).

The women smoked a mean of 5.5 (8.3) cigarettes per day (range: 0 to 34) during the first trimester and 4.3 (7) cigarettes per day (range: 0 to 30) during the 7 days before delivery, a mean decrease of 1.1 (4.4) cigarettes per day ($P < 0.001$). The spouses' expired air CO concentration

at delivery was 14.5 (13.3) ppm (range: 0 to 68), and they smoked 10.7 (11.3) cigarettes per day (range: 0 to 50).

Five hundred seven women had expired air CO less than 5 ppm during the first trimester. By the time of delivery, 466 had expired air CO less than 5 ppm. Forty-one women (8.1%) became passively or actively exposed to smoking (expired air CO 0 to 5 ppm in the first trimester and >5 ppm at delivery). Three hundred forty-eight women had expired air CO higher than 5 ppm during the first trimester, from those only 50 (14.4%) became not exposed to smoking (expired air CO of ≤ 5 ppm at delivery).

Table 1 shows delivery characteristics according to the expired air CO measured during delivery. Birthweight decreased in a dose-dependent manner according to increasing maternal expired air CO concentration measured at delivery. Compared to newborns of mothers with expired air CO between 0 and 5 ppm, the birthweight of newborns of mothers with expired air CO between 6 and 10 ppm was significantly lower [mean difference: 450 (43) g]. The mean loss of birthweight was 708 (38) g for those newborns whose mother had expired air CO between 11 and 20 ppm and 754 (59) g for those whose mother had expired air CO higher than 20 ppm at delivery.

Head circumference, Apgar score at 5 min, and gestational age were all significantly lower when maternal expired air CO at delivery was more than 5 ppm compared to maternal expired air CO between 0 and 5 ppm. The mean loss of Apgar score was 0.27 (0.06), 0.33 (0.05), and 0.33 (0.08) with maternal expired air CO of 6 to 10, 11 to 20, and >20 ppm, respectively.

Cord blood fetal carboxyhemoglobin increased dose-dependently with maternal expired air CO. Fetal heart rate during delivery was normal in 84% of cases when maternal expired air CO at delivery was 0 to 5 ppm. Only around half of the newborns from mothers with expired air CO of 6 to 10 had normal fetal heart rate, and only one third of the newborns from mothers with expired air CO between 11 and 20 ppm and >20 ppm had normal heart rate.

Table 1

Newborns' characteristics according to the mothers' expired air carbon monoxide concentration measured during delivery

Expired air carbon monoxide (ppm)	0 to 5, N = 517	6 to 10, N = 113	11 to 20, N = 169	>20, N = 57	P value
Birthweight (g) ^a *	3448 ± 18	2997 ± 39	2739 ± 32	2693 ± 56	<0.0001
Head circumference (cm) ^b *	35.1 ± 0.04	34.7 ± 0.08	34.9 ± 0.07	35.5 ± 0.11	<0.0001
Apgar score ^c *	9.7 ± 0.02	9.5 ± 0.05	9.4 ± 0.04	9.4 ± 0.08	<0.0001
Gestational age (weeks) ^d *	39.1 ± 0.09	38.6 ± 0.15	38.5 ± 0.15	39.8 ± 0.36	<0.0001
Cord blood fetal carboxyhemoglobin (%) ^e *	1.46 ± 0.07	2.38 ± 0.13	3.4 ± 0.13	5.66 ± 0.31	<0.0001
Fetal heart rate during delivery [number with normal heart rate (%) ^f *	434 (83.9)	65 (57.5)	59 (34.9)	21 (36.8)	<0.0001

Pairwise comparisons (Bonferroni method), $P < 0.05$.

^a 0 to 5 ppm \neq 6 to 10 ppm, 11 to 20 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm \neq 11 to 20 ppm and >20 ppm.

^b 0 to 5 ppm \neq 6 to 10 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm \neq 11 to 20 ppm and >20 ppm; 11 to 20 ppm \neq >20 ppm.

^c 0 to 5 ppm \neq 6 to 10 ppm, 11 to 20 ppm and >20 ppm.

^d 0 to 5 ppm \neq 6 to 10 ppm, 11 to 20 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm \neq 11 to 20 ppm.

^e 0 to 5 ppm \neq 6 to 10 ppm, 11 to 20 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm \neq 11 to 20 ppm and >20 ppm.

* Data are means (\pm standard errors) adjusted for maternal age, number of previous pregnancies, and newborn's sex from MANOVA [Wilks lambda = 0.348, $F(15,2333) = 72.35$, $P < 0.0001$].

** Chi-square test.

Expired air CO during delivery inversely correlated with birthweight ($r = -0.59$, $P < 0.0001$). The correlation was the best when the logarithm of CO was plotted against birthweight. Multiple stepwise linear regression showed the variables included (expired air CO at delivery, gestational age, number of previous pregnancies, sex of infants, maternal age), birthweight was associated only with expired air CO at delivery and gestational age [$R = 0.63$, $F(2, 848) = 279$, $P < 0.0001$] and that expired air CO explained alone 34% of the variance in birthweight. The gestational age-adjusted birthweight, thus, can be predicted according to: birthweight = 3762 – 794 (log CO) [$R = 0.589$, $F(1, 848) = 450$, $P < 0.0001$].

The effect of 502 spouses' expired air CO of the 507 delivering women with expired air CO between 0 and 5 ppm could be analyzed (Table 2). The spouses' expired air CO was significantly and dose-dependently associated with loss in birthweight [mean difference: –61 (57), –236 (53), and –355 (62) g with spouses' CO of 6 to 10, 11 to 20, and >20 ppm, respectively], head circumference, Apgar score, and increased cord blood fetal carboxyhemoglobin. Increasing expired air CO in spouses was associated with decreasing number of newborns with normal fetal heart rate.

Discussion

This study shows that expired air CO concentration at delivery is inversely associated with birthweight, head circumference, Apgar score, and fetal heart rate. Even low concentrations of maternal expired air CO (6 to 10 ppm), usually considered as incompatible with active smoking, were associated with significantly lower birthweight. Expired air CO concentrations of 6 to 10 ppm were associated with an average adjusted weight loss of 450 g, a 13% loss. Higher expired air CO concentrations yielded weight losses of around 700 g probably tending toward a plateau: infants

of mothers with expired air CO of 11 to 20 ppm lost around 20% and those whose mother had expired air CO higher than 20 ppm lost 22% of weight compared to infants of mothers having expired air CO between 0 and 5 ppm.

Moreover, spouses' expired air CO was also significantly associated with unfavorable birth characteristics in infants of mothers considered as nonexposed to smoking (expired air CO: 0 to 5 ppm). For example, the mean adjusted loss in birthweight was 62, 236, and 355 g with spouses' expired air CO of 6 to 10, 11 to 20, and >20 ppm, respectively, corresponding to weight losses of 2.8%, 6.6%, and 10%, respectively.

To our knowledge, only one previous study assessed the relationship of expired air CO and birthweight. In that study, expired air CO was measured at the first prenatal visit and at the 36th week visit ($N = 350$) [19]. Expired air CO at 36 weeks and birthweight were negatively correlated ($r = -0.32$) (present study: $r = -0.59$). In the Secker-Walker et al. [19] study, no difference in birthweight was found between 36th gestational week's expired air CO of <5 ppm and 5 to 9 ppm contrarily to the present study. The significant difference in birthweight, Apgar score, head circumference, and gestational age between infants from mothers with expired air CO of 0 to 5 and 6 to 10 demonstrated by the present study is of major importance because it suggests that smoking reduction proposed in several studies and in clinical practice is insufficient to completely prevent smoking-induced loss in fetal growth.

The present study shows also that not only the mother's expired air CO is associated with decrease in birthweight, Apgar score, head circumference, and gestational age, but also the expired air CO of spouses, and even low exhaled CO concentration may be associated with detrimental effects in the newborns.

Cotinine-verified smoke exposure of pregnant women is estimated to be of 24%; among those, 38% can be

Table 2
Newborns' characteristics according to the expired air carbon monoxide concentration of spouses of delivering women whose expired air carbon monoxide was between 0 and 5 ppm

Expired air carbon monoxide (ppm) of spouses	0 to 5, $N = 298$	6 to 10, $N = 68$	11 to 20, $N = 81$	>20, $N = 55$	P value
Birthweight (g) ^a *	3546 ± 25	3484 ± 51	3309 ± 47	3190 ± 57	<0.0001
Apgar score ^{a,b}	9.8 ± 0.03	9.6 ± 0.06	9.8 ± 0.05	9.5 ± 0.07	<0.001
Head circumference (cm) ^{a,c}	35.3 ± 0.05	35.1 ± 0.2	34.5 ± 0.1	35 ± 0.12	<0.0001
Gestational age (weeks) ^{a,d}	39 ± 0.07	39.5 ± 0.14	38.8 ± 0.13	39.1 ± 0.16	<0.001
Cord blood fetal carboxyhemoglobin (%) ^{a,e}	0.99 ± 0.05	1.2 ± 0.1	1.49 ± 0.09	2.64 ± 0.11	<0.0001
Fetal heart rate during delivery [number with normal heart rate (%)] ^{a,f}	282 (94.6)	55 (80.9)	60 (74.1)	27 (49.1)	<0.0001

Pairwise comparisons (Bonferroni method), $P < 0.05$.

^a 0 to 5 ppm vs 11 to 20 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm vs >20 ppm.

^b 0 to 5 ppm vs >20 ppm; 11 to 20 ppm vs >20 ppm.

^c 0 to 5 ppm vs 11 to 20 ppm; 6 to 10 ppm vs 11 to 20 ppm; 11 to 20 ppm vs >20 ppm.

^d 0 to 5 ppm vs 6 to 10 ppm; 6 to 10 ppm vs 11 to 20 ppm.

^e 0 to 5 ppm vs 11 to 20 ppm and >20 ppm; 6 to 10 ppm vs 11 to 20 ppm; >20 ppm vs 0 to 5 ppm, 6 to 10 ppm and 11 to 20 ppm.

* Data are means (± standard errors) adjusted for maternal age, number of previous pregnancies and newborn's sex from MANOVA [Wilks lambda = 0.627, $F(15,1356) = 16.62$, $P < 0.0001$].

** Chi-square test.

considered as nonsmokers [16]. In a large sample of pregnant women, Eskenazi et al. [16] found that compared to unexposed nonsmokers' infants, infants of exposed nonsmokers averaged 45 g less, a nonsignificant difference ($P = 0.28$), and birthweight decreased 1 g for every ng/mL of urinary cotinine increase. Study of Secker-Walker et al. [19] and the present one detected higher differences in newborns' birthweight between unexposed and exposed mothers using expired air CO measures. Thus, it seems that expired air CO measure shows a higher sensitivity to predict the unfavorable effects of smoking exposure in newborns.

It is unclear which components of tobacco smoke cause decreased birthweight and perinatal complications. Carbon monoxide seems to have more deleterious effect than nicotine [4]. Fetal hemoglobin traps preferentially carbon monoxide; this decreases the amount of fetal oxyhemoglobin leading to impaired oxygen delivery to the fetal tissues. Carbon monoxide freely crosses the placenta and causes hypoxia in utero [20]. Moreover, carboxyhemoglobin determined in cord blood is more than twice higher in case of maternal smoking than when the mother is a nonsmoker [21]. The endogenous CO production is the highest in pregnancy, and the fetus's CO production is higher than that of a healthy man [20]. Thus, even a small increase in maternal or fetal carboxyhemoglobin concentrations due to smoke exposure may elicit unfavorable effects in the fetus.

To our knowledge, this is the first study that assessed on a prospective way the association of maternal and paternal expired air CO concentrations with clinical indices of birth (heart rate, Apgar score, fetal carboxyhemoglobin). However, this study has several limitations. (a) The investigators who measured expired air CO levels and birth characteristics were not blinded for smoking status which may have biased the measures. (b) Only one expired air CO determination was done during the pregnancy. Although this measure highly correlated with expired air CO results at delivery, sequential expired air CO determinations would give more precise information about the overall smoke exposure. In fact, it has been shown that smoking during the third trimester contributes most to birthweight [14]. (c) Expired air CO of spouses was only measured at the time of delivery; again, sequential measures during the pregnancy would increase the reliability of this measure.

In conclusion, the results of this study suggest that expired air CO can be a suitable measure of smoke exposure and consequent fetal toxicity in pregnant women. This measure is easy to do and cost-effective. We suggest to extend its use in everyday practice: to assess expired air CO in both pregnant women and their spouses to allow a better control of smoking and to target expired air CO concentrations to less than 5 ppm in both women and spouses. The maintaining of this target concentration during the whole duration of pregnancy may substantially improve fetal characteristics at birth.

Acknowledgment

We are indebted to Simone Verchain for the fetal carboxyhemoglobin determinations.

References

- [1] Blondel B, Bréart G, Du Mazaubrun C, Badyan G, Weislo M, Lordier A, et al. La situation périnatale en France. Evolution entre 1981 et 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:771–80.
- [2] Blondel B, Norton J, Du Mazaubrun C, Bréart G. Pour la Coordination nationale des enquêtes nationales périnatales. Evolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:552–64.
- [3] Ernst M, Moolchan ET, Robinson MI. Behavioral and neural consequences of prenatal exposure to nicotine. *J Am Acad Child Adolesc Psych* 2001;40:630–41.
- [4] Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Safety* 2001;24:277–322.
- [5] Butler NR, Goldstein H, Ross EM. Cigarette smoking in pregnancy: its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br Med J* 1972;2:127–30.
- [6] Ventura SJ, Hamilton BE, Mathews TJ, Chandra A. Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from the birth certificate, 1990–2000. *Pediatrics* 2003;111:1176–80.
- [7] Toschke AM, Koletzko B, Sliker W, Hermann M, von Kries R. Childhood obesity is associated with maternal smoking in pregnancy. *Eur J Pediatr* 2002;161:445–8.
- [8] Brennan PA, Grekin ER, Mortensen EL, Mednick SA. Relationship of maternal smoking during pregnancy with criminal arrest and hospitalization for substance abuse in male and female adult offspring. *Am J Psychiatry* 2002;159:48–54.
- [9] Huncharek M, Kupelnick B, Klassen H. Maternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: a meta-analysis of 6566 subjects from twelve epidemiological studies. *J Neuro-Oncology* 2002;57:51–7.
- [10] Buka SL, Shenassa ED, Niaura R. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 2003;160:1978–84.
- [11] Li CQ, Windsor RA, Perkins L, Goldenberg RL, Lowe JB. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269:1519–24.
- [12] Lieberman E, Greny I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994;84:1127–31.
- [13] Sexton M, Hebel R. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA* 1984;251:911–5.
- [14] England LJ, Kendrick JS, Wilson HG, Merritt RK, Gargiullo PM, Zahniser SC. Effects of smoking reduction during pregnancy on the birth weight of term infants. *Am J Epidemiol* 2001;154:694–701.
- [15] Bards AH, Seppala T, Lillsunde P, Kataja JM, Koskela P, Pikkariainen J, et al. Objectively measured tobacco exposure during pregnancy: neonatal effects and relation to maternal smoking. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:721–6.
- [16] Eskenazi B, Prehn AW, Christianson RE. Passive and active maternal smoking as measured by serum cotinine: the effect on birthweight. *Am J Public Health* 1995;85:395–8.
- [17] Hatsukami DK, Hecht SS, Hennrikus DJ, Joseph AM, Pentel PR. Biomarkers of tobacco exposure or harm: application to clinical and epidemiological studies. *Nicotine Tob Res* 2003;5:387–96.

- [18] Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé: intérêt et indications des modes de surveillance du rythme cardiaque fœtal au cours de l'accouchement normal. March 2002. [<http://www.anaes.fr>].
- [19] Secker-Walker RH, Vacek PM, Flynn BS, Mead PB. Smoking in pregnancy, exhaled carbon monoxide, and birth weight. *Obstet Gynecol* 1997;89:648–53.
- [20] Longo LD. The biological effects of carbon monoxide on pregnant woman, fetus, and newborn infant. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:69–103.
- [21] Soothill PW, Morafa W, Ayida GA, Rodeck CH. Maternal smoking and fetal carboxyhaemoglobin and blood gas levels. *Br J Obstet Gynecol*. 1996;103:78–82.

Grossesse et tabac, des complications obstétrico-périnatales à la prise en charge

En France, le nombre de femmes enceintes fumeuses est l'un des plus élevés d'Europe. En parallèle, une augmentation préoccupante des naissances d'enfants de petits poids et de la prématurité est observée depuis plus de vingt ans. Une relation de cause à effet ne peut être établie, mais le premier facteur évitable de ces deux complications est l'exposition au tabac durant la grossesse. Le tabagisme actif et/ou passif accroît de façon significative la plupart des autres risques obstétricaux.

© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS

Mots clés – complication obstétricale ; complication périnatale ; grossesse ; prise en charge ; tabac

Pregnancy and smoking, from obstetric-perinatal complications to management. In France, the number of pregnant smokers is one of the highest in Europe. At the same time, a worrying increase in the number of low birth-weight babies and prematurity has been observed for more than twenty years. A cause and effect relationship cannot be established, but the primary preventable factor for both complications is exposure to tobacco during pregnancy. Active and/or passive smoking significantly increases most other obstetric risks.

© 2021 Published by Elsevier Masson SAS

Keywords – management; obstetric complication; perinatal complication; pregnancy; tobacco

Le tabagisme actif et/ou passif durant la grossesse représente, par sa fréquence et son association avec un nombre important de complications obstétricales, un problème de santé publique majeur en France. Une revue de la littérature permet de mettre en exergue, d'une part, les facteurs de risque et la prévalence du tabagisme chez les femmes enceintes et, d'autre part, ses conséquences délétères au cours de la grossesse et les conditions de sa prise en charge.

Prévalence du tabagisme chez les femmes enceintes

Les femmes enceintes sont exposées au tabac lorsqu'elles sont elles-mêmes consommatrices, mais aussi quand elles subissent le tabagisme de leur entourage.

Tabagisme actif

♦ La conférence de consensus **Grossesse et tabac de 2004** [1] a attiré l'attention des professionnels de santé et de la périnatalité sur les nombreuses complications, à court et à long terme, en lien avec le tabagisme chez l'enfant et la mère.

♦ La France est l'un des pays européens où la proportion de femmes enceintes fumeuses est la

plus élevée [2]. Au troisième trimestre de grossesse, 16,6 % consomment du tabac, un pourcentage quasi stable par rapport à celui de 2010 (17 %).

♦ Il existe des différences de prévalence très importantes selon les régions : moins de 6 % dans les départements et régions d'outre-mer, 9,4 % en région parisienne et plus de 21 % dans les Hauts-de-France, en Normandie et en Bretagne. La prévalence du tabagisme est, en outre, plus importante chez les femmes de plus bas niveau socio-économique. Les facteurs de risque du tabagisme pergravidique les plus significatifs sont les suivants : un niveau d'études inférieur au lycée (*odds ratio* [OR] = 7,20 ; intervalle de confiance [IC] 95 % : 4,78-10,82), la multiparité (OR = 2,47 ; IC 95 % : 1,93-3,15) et un revenu mensuel inférieur à 1 500 euros (OR = 2,30 ; IC 95 % : 1,51-3,50) [3].

Tabagisme passif

♦ Le tabagisme passif, essentiellement lié à la présence d'un partenaire fumeur (OR = 9,0 ; IC 95 % : 8,1-10,1) devrait être systématiquement recherché et prévenu [4].

♦ Au sein du foyer, cette exposition au tabac est, tout comme le tabagisme actif, associée fortement au

Michel-Henri Delcroix^{*,†}

Gynécologue-obstétricien, président

Conchita Gomez[‡]
Sage-femme coordinatrice

*EPSM des Flandres, APPRI-Maternité sans tabac, 790 route de Loire, 59270 Bailleul, France

†Service de gynécologie-obstétrique, pôle femme-enfant, centre hospitalier d'Arras, 3 boulevard Besnier, 62022 Arras, France

15

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail : mhdclcroix@bbox.fr (M.-H. Delcroix).

Références

[1] Alliance contre le tabac, association Périnatale prévention recherche information, Ligue nationale contre le cancer. [Consensus conférence on pregnancy and smoking, 7-8 Octobre 2016 Lille, France]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2016;359-206. [34 Spec No 1].

[2] Ministère des Solidarités et de la Santé, ministère du Travail, ministère de l'Action et des Comptes publics. Enquête nationale périnatale. Synthèse du rapport 2016. Les naissances et les établissements. Situation et évolution depuis 2010. Octobre 2017. www.sn-epop-insem-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_synthese_rapport.pdf.

[3] Damigou V, Biardel B, Bonnet C, et al. Evolution de la consommation de tabac à l'occasion d'une grossesse en France en 2016. Bull Epidemiol Hebd (Paris) 2016;35-36:694-703.

[4] Aurokoetava IJ, Marcia M, Rebagliato M, et al. Factors associated with second-hand smoke exposure in non-smoking pregnant women in Spain: self-reported exposure and urinary cotinine levels. Sci Total Environ 2014;470-471:1189-96.

[5] Do EK, Green TL, Prom-Wormley EC, et al. Social determinants of smoke exposure during pregnancy: findings from waves 1 & 2 of the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study. Prev Med Rep 2018;12:312-20.

[6] Waylen AL, Metwally M, Jones CL, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15(1):31-44.

[7] Pireles BL, Hou S, Park E, et al. Systematic review and meta-analysis of perinatal death and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. Am J Epidemiol 2016;184(2):87-97.

[8] Castles A, Adams EK, Malvin CL, et al. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. Am J Prev Med 1999;16(3):208-15.

[9] Waylen AL, Metwally M, Jones CL, et al. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. Hum Reprod Update 2009;15(1):31-44.

[10] Wang X, Lee NL, Burney L. Smoking and use of electronic cigarettes (vaping) in relation to preterm birth and small-for-gestational-age in a 2016 US national sample. Prev Med 2020;134:106043.

[11] Diguisto C, Dochez V. Conséquences du tabagisme actif chez la femme enceinte. Rapport d'experts et recommandations CNCOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse. Gynecol Obstet Fertil Senol 2020;48(7-8):559-66.

statut social : elle est plus fréquente chez les femmes de niveau d'études inférieur au secondaire (OR = 1,57; IC 95 % : 1,19-2,07), de niveau socio-économique faible (OR = 1,53; IC 95 % : 1,09-2,15), mais aussi chez les primipares (OR = 1,56; IC 95 % : 1,19-2,07) et les moins de 25 ans (OR = 3,6; IC 95 % : 1,1-11,6) [5].

Conséquences du tabagisme en cours de grossesse

L'usage du tabac pendant la grossesse est impliqué dans l'augmentation d'un certain nombre de complications : fausse couche précoce (FCP), grossesse extra-utérine (GEU), accouchement prématuré, petit poids de naissance, placenta prævia, hématome rétroplacentaire (HRP), mort fœtale *in utero* (MFU), ainsi qu'un risque maternel accru de thrombose veineuse et de césarienne à mettre en lien avec les complications précédentes. Une hausse du risque de mort inattendue du nourrisson d'un facteur 3 à 4 est également rapportée en cas d'exposition au tabagisme des parents après la naissance.

Fausse couche précoce

Le risque de FCP et d'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine avant 14 semaines d'aménorrhée est accru en cas de tabagisme actif. Une méta-analyse de 2009, qui a évalué l'effet délétère du tabac en cas de grossesse obtenue après procréation médicalement assistée (PMA), a retrouvé une augmentation de 265 % du risque de FCP (OR = 2,65; IC 95 % : 1,33-2-5,30) [6]. Une autre, parue en 2014, a mis en évidence que le tabac était associé à un accroissement de ce risque (risque relatif [RR] = 1,23; IC 95 % : 1,16-1,30) proportionnel au nombre de cigarettes : RR = 1,08; IC 95 % : 0,96-1,21 pour 1 à 10 cigarettes par jour; RR = 1,25; IC 95 % : 1,17-1,34 pour 11 à 19 cigarettes par jour; RR = 1,42; IC 95 % : 1,19-1,70 pour une consommation égale ou supérieure à 20 cigarettes par jour [7].

Tableau 1. Tabagisme maternel actif et accouchement prématuré [10-12].

Auteurs	OR ou ORa (IC 95 %)
Wang et al., 2020 [10]	ORa = 1,6 (1,2-2,0)
Diguisto, et al., 2020 [11]	ORa = 1,21 (1,19-1,24)
Soneji et al., 2019 [12]	
Arrêt du tabac au premier trimestre :	
1 à 9 cigarettes par jour	OR = 1,36 (1,14-1,17)
10 à 19 cigarettes par jour	OR = 1,24 (1,22-1,26)
≥ 20 cigarettes par jour	OR = 1,30 (1,28-1,33)
Arrêt du tabac au deuxième trimestre :	
1 à 9 cigarettes par jour	OR = 1,42 (1,39-1,44)
10 à 19 cigarettes par jour	OR = 1,50 (1,46-1,53)
≥ 20 cigarettes par jour	OR = 1,58 (1,53-1,63)

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

Grossesse extra-utérine

Une étude cas-témoins a montré une relation dose-effet entre tabac et risque de GEU : odds ratio ajusté (ORa) = 1,70; IC 95 % : 1,2-2,4 pour 1 à 9 cigarettes par jour ; ORa = 3,1 ; IC 95 % : 2,2-4,3 pour 10 à 19 cigarettes par jour ; ORa = 3,9 ; IC 95 % : 2,6-5,9 pour une consommation égale ou supérieure à 20 cigarettes par jour [8]. Une méta-analyse de 2009, qui a évalué l'effet du tabac après PMA, a retrouvé cette même association avec la probabilité de survenue d'une GEU (OR = 15,69 ; IC 95 % : 2,87-85,67) [9].

Accouchement prématuré

Le risque d'accouchement prématuré, avec une relation dose-effet proportionnelle au niveau d'exposition (nombre quotidien de cigarettes fumées), a augmenté. Il est maximal en cas de chorioamniotite histologique dont l'association avec le tabagisme tient au fait que les femmes fumeuses présentent plus souvent (+ 41 %) que les non-fumeuses une vaginose bactérienne et/ou une rupture prématurée des membranes (tableau 1) [10-12]. Il existe aussi une relation dose-dépendante entre tabagisme passif et accouchement prématuré (tableau 2) [13-16].

Tabagisme actif/passif et poids de naissance

Le tabagisme actif et/ou passif a un impact sur le poids moyen de naissance ou sur le risque de petit poids de naissance (tableau 3) [16-19]. Le petit poids de naissance est défini, selon l'Organisation mondiale de la santé, par un poids inférieur à 2 500 g à la naissance. Le tabagisme durant la grossesse est associé à l'augmentation de ce risque, avec une nette relation dose-effet : réduction importante même pour 1 à 5 cigarettes fumées par jour, ce qui conduit à émettre l'hypothèse que le niveau d'exposition ne serait pas seulement corrélé au nombre de cigarettes consommées, mais aussi à la façon dont elles le sont, ce qui peut être démontré par la mesure

Tableau 2. Tabagisme passif et accouchement prématuré [13-16].

Auteurs	OR ou ORa (intervalle de confiance 95 %)
Raja et al., 2020 [13]	
Conjoint > 20 cigarettes par jour	ORa = 4,03 (1,2-13,5)
Cui et al., 2016 [14]	ORa = 1,20 (1,07-1,34)
Qiu et al., 2014 [15]	
Naissance très prématurée < 32 semaines d'aménorrhée	OR = 1,98 (1,41-2,76)
Leonardi-Be, et al., 2008 [16]	OR = 1,18 (1,03-1,35)

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

Tableau 3. Tabagisme passif et petit poids de naissance (< 2 500 g) [16–19].

Auteurs	OR ou ORa (IC 95 %)
Lu et al., 2020 [17] Tabagisme passif seul Tabagisme passif + pollution	ORa = 2,17 (1,09-4,33) ORa = 3,45 (1,27-9,39)
Norsaladah, Salimah, 2014 [18] Réduction de poids à la naissance Petit poids à la naissance	-153 g ORa = 2,60 (1,60-4,16)
Leonardi-Bee, et al., 2008 [16] Réduction du poids à la naissance Petit poids à la naissance	-33 g (-16-51 g) OR = 1,32 (1,07-1,63)
Delcroix, et al., 2006 [19] COe : 6 à 10 ppm COe : 11 à 20 ppm COe : > 20 ppm	-80 g -301 g -350 g

COe : monoxyde de carbone dans l'air expiré maternel ; IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio ; ORa : odds ratio ajusté ; ppm : particules par million de particules d'air.

du monoxyde de carbone (CO) expiré [20]. Un certain nombre de publications récentes ont évalué la réduction moyenne du poids à la naissance liée au tabagisme maternel (tableau 4) [21–26]. Cette diminution est proportionnelle à la hausse du taux de CO expiré maternel [23]. Le tableau 5 résume l'augmentation du risque de faible poids de naissance en relation avec le tabagisme maternel [10,27–30]. Les fumeuses ont un risque de prééclampsie diminué (OR = 0,85 ; IC 95 % : 0,73–0,99). Toutefois, en présence d'une prééclampsie, les fumeuses ont un risque accru de retard de croissance intra-utérin (OR = 1,85 ; IC 95 % : 1,55–2,20) comparé aux non-fumeuses [30].

Placenta prævia

Le tabagisme actif augmente le risque de placenta prævia de 42 % (OR = 1,42 ; IC 95 % : 1,30–1,54), selon une méta-analyse parue en 2017 [31].

Hématome rétroplacentaire

Selon une méta-analyse ayant inclus 4 309 610 femmes, l'augmentation du risque d'HRP en cas de tabagisme actif est d'environ 80 % (OR = 1,80 ; IC 95 % : 1,75–1,85). L'analyse en sous-groupes (8 études), avec ajustement sur les facteurs impliqués, retrouve un risque accru de 69 % (ORa = 1,69 ; IC 95 % : 1,62–1,76) [32].

Mort fœtale in utero

Une méta-analyse parue en 2011 montre un risque augmenté de MFIU chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (OR = 1,36 ; 95 % : 1,27–1,46) [33]. Une autre méta-analyse publiée en 2015, a rapporté une hausse de ce risque de 41 % en cas de tabagisme actif pergravidique (ORa = 1,41 ; IC 95 % : 1,28–1,55) [34].

Tableau 4. Tabagisme maternel et réduction moyenne du poids à la naissance [21–26].

Auteurs	Réduction moyenne du poids à la naissance
Sabra et al., 2018 [21]	-555 g
Larsen et al., 2018 [22]	-262 g
Berlin et al., 2017 [23] 1 à 4 cigarettes par jour 5 à 9 cigarettes par jour ≥ 10 cigarettes par jour	-228 g -251 g -262 g
Al-Sheyab, et al., 2016 [24] Tabac + chicha Chicha seule	-590 g -470 g
Meyer et al., 2009 [25] 1 à 10 cigarettes par jour 11 à 20 cigarettes par jour > 20 cigarettes par jour	-657 g -673 g -735 g
Gomez, et al., 2005 [26] COe : 6 à 10 ppm COe : 11 à 20 ppm COe : > 20 ppm	-451 g -709 g -755 g

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

*En fonction du tabagisme ou de son intensité et par comparaison au poids moyen de naissance des nouveau-nés non exposés au tabac.

Tableau 5. Tabagisme maternel actif et faible poids de naissance (< 2 500 g) [10,27–30].

Auteurs	OR ou ORa (IC 95 %)
Lamm et al., 2020 [27]	ORa = 2,36 (2,34–2,38)
Wang et al., 2020 [10]	ORa = 2,4 (1,8–2,9)
Queffas et al., 2018 [28] 1 à 10 cigarettes par jour > 10 cigarettes par jour	ORa = 1,69 (1,59–1,79) ORa = 2,53 (2,31–2,76)
Baba et al., 2013 [29] Tabac en début de grossesse Tabac toute la grossesse	ORa = 1,26 (1,09–1,46) ORa = 2,55 (2,43–2,67)
Newman et al., 2009 [30] Fumeuses avec prééclampsie	OR = 1,85 (1,55–2,20)

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

Malformations

De très nombreuses études, qui portent sur plusieurs dizaines de milliers de femmes, se sont intéressées aux conséquences tératogènes du tabac. À ce jour, il n'est pas mis en évidence d'augmentation du risque global de malformation chez les femmes exposées au premier trimestre de la grossesse. Plusieurs méta-analyses récentes mettent toutefois en exergue une association entre le tabagisme actif et/ou passif et certaines malformations spécifiques (fentes labiopalatines, anomalies de fermeture du tube neural, etc.) (tableau 6) [35–38]. Ces résultats doivent être confirmés, notamment parce que certaines études incluses dans ces travaux comportent des limites méthodologiques, ne prenant, par exemple, pas toujours en compte des facteurs de risque connus de malformation (antécédents familiaux, diabète, consommation

Références

- [12] Soneji S, Beltrán-Sánchez H. Association of maternal cigarette smoking and smoking cessation with preterm birth. *JAMA Netw Open* 2019;4(5):e192514.
- [13] Rajia R, Masi MN, Ahmad M, et al. Parity, exposure to cigarette smoke and the presence of bacteria *Stenotrophomonas maltophilia* are related to preterm labor incidence. *Environ Clin Microbiol* 2020;58(7):30 Suppl 2.
- [14] Cui H, Gong TT, Liu CX, et al. Associations between passive maternal smoking during pregnancy and preterm birth: evidence from a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2016;11(7):e0147848.
- [15] Qiu J, He X, Cui H, et al. Passive smoking and preterm birth in urban China. *Am J Epidemiol* 2014;180(11):94–102.
- [16] Leonardi-Be J, Smyth A, Britton J, et al. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93(5):F51–61.
- [17] Lu C, Zhang W, Zheng X, et al. Combined effects of ambient air pollution and home environmental factors on low birth weight. *Chemosphere* 2020;240:124836.
- [18] Norsaladah B, Salimah 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.
- [19] Delcroix M, Gomez C. Grossesse et tabac : évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré : résultats de 15 330 mesures lors de l'accouchement. *Rev Sage-Femme* 2006;5(1):119–24.
- [20] Delcroix M, Gomez C, Marquis P, et al. Tabac, fertilité et grossesse. *EMC Obstet* 2007. [Article 5-048-M-30].
- [21] Sabra S, Malmqvist E, Almeida I, et al. Differential correlations between maternal hair levels of tobacco and alcohol with fetal growth restriction clinical subtypes. *Alcohol* 2018;70:43–9.
- [22] Larsen S, Haavaldsen C, Bjelland IK, et al. Placental weight and birthweight: the relations with number of daily cigarettes and smoking cessation in pregnancy. A population study. *Int J Epidemiol* 2018;47(4):1143–50.
- [23] Berlin I, Goldrard JL, Jacob N, et al. Cigarette smoking during pregnancy: do complete abstinence and low level cigarette smoking have similar impact on birth weight? *Nicotine Tob Res* 2017;19(5):518–24.
- [24] Al-Shayab NA, Al-Fuqha RA, Khairallah KA, et al. Anthropometric measurements of newborns of women who smoke waterpipe during pregnancy: a comparative retrospective design. *Inhal Toxicol* 2016;28(11):629–35.
- [25] Meyer S, Raing A, Gortner L, et al. 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.

Références

- [26] Gomez C, Berlin I, Marquis P, et al. Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med* 2005;40(1):10-5.
- [27] Lamm SH, Fendoli H, Boroje J, et al. Maternal tobacco use: a third-trimester risk factor for small-for-gestational-age pregnancy outcome. *Prev Med Rep* 2020;18:101080.
- [28] Quellas 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.
- [29] Bala S, Wikström AK, Stephansson O, et al. Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BIOG* 2013;12(4):456-62.
- [30] Newman MG, Lindsay MK, Graves W. Cigarette smoking and pre-eclampsia: their association and effects on clinical outcomes. *J Matern Fetal Med* 2001;10(3):166-70.
- [31] Shobeiri F, Jerabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(24):2985-90.
- [32] Shobeiri F, Masoumi SZ, Jerabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(16):1963-7.
- [33] Flennady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2011;377(9774):1331-40.
- [34] Marufu TC, Ahankari A, Coleman T, et al. Maternal smoking and the risk of still birth: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2015;15:239.
- [35] Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics* 2013;132(4):734-41.
- [36] Hachisawa A, Rudeck C, Borriello 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.
- [37] Sabbagh HJ, Hassan MHA, Innes NPT, et al. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0116963.
- [38] Wang M, Wang ZP, Zhang M, et al. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(3):513-21.

Tableau 6. Tabagisme actif et passif et risque d'anomalie congénitale [35-38].

Anomalie congénitale	OR groupé (IC 95 %)
Fente labiopalatine (tabagisme passif)	2,11 (1,54-2,89)
Anomalie de fermeture du tube neural (tabagisme passif)	1,82 (1,46-2,27)
Laproschisis	1,50 (1,28-1,76)
Hernie	1,40 (1,23-1,59)
Craniosynostose	1,33 (1,03-1,73)
Fente labiopalatine (tabagisme actif)	1,28 (1,20-1,35)
Pied bot	1,28 (1,10-1,47)
Troubles gastro-intestinaux	1,27 (1,18-1,36)
Anomalie osseuse	1,26 (1,15-1,39)
Anomalie oculaire	1,25 (1,11-1,40)
Imperforation anale	1,20 (1,06-1,36)
Anomalie de la face	1,19 (1,06-1,35)
Anomalie musculosquelettique	1,16 (1,05-1,27)
Cryptorchidie	1,13 (1,02-1,25)
Cardiopathie congénitale	1,09 (1,02-1,17)

IC : intervalle de confiance ; OR : odds ratio

d'alcool, etc.). Dans l'attente, il s'agit néanmoins d'un argument supplémentaire en faveur de l'importance d'un arrêt du tabac dès le désir d'une grossesse. Les conséquences éventuelles de ces associations, si elles sont avérées, doivent être considérées.

Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire

Le tabagisme actif multiplie par 2,6 le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire durant la grossesse ou le post-partum (OR = 2,6 ; IC 95 % : 1-5,9) [39]. Ce risque peut, en outre, être majoré par le fait que les femmes qu'il concerne sont susceptibles d'accoucher plus que les autres par césarienne du fait des complications obstétricales associées au tabagisme (placenta prævia, petits poids des fœtus, HRP, etc.).

Risque de paralysie cérébrale et tabagisme passif

Une étude observationnelle chinoise menée sur 5 067 dyades mère non fumeuse-enfant et 3 663 dyades mère exposée au tabagisme passif-enfant a relevé une augmentation de 46 à 63 % du risque de paralysie cérébrale : OR = 1,46 ; IC 95 % : 1,13-1,91 pour un à quatre jours par semaine d'exposition et OR = 1,63 ; IC 95 % : 1,22-2,01 pour cinq à sept jours par semaine d'exposition, après prise en compte du mode d'accouchement et du poids de naissance des enfants [40]. Les auteurs ont conclu qu'en raison de la relation dose-effet de la nocivité du tabagisme passif, il était nécessaire de le prévenir durant la grossesse. Si cette conclusion est à interpréter avec précaution, l'étude ne tenant pas compte des

facteurs majeurs impliqués dans la paralysie cérébrale (âge gestationnel à la naissance, accidents obstétricaux de type HRP, rupture utérine, hémorragie fœtale, etc.), des hypothèses physiopathologiques pourraient expliquer l'augmentation de ce risque.

Outils de prévention et de prise en charge

L'évaluation objective du tabagisme, actif et/ou passif, via la mesure du CO expiré, et le traitement nicotinique de substitution (TNS) sont des outils de prévention, de diagnostic et de prise en charge du tabagisme des femmes enceintes.

Contrôle du tabagisme actif ou passif

Une méta-analyse publiée en 2009 a démontré que les différentes interventions individuelles visant à réduire la consommation de tabac durant la grossesse, qui concernaient 25 000 femmes, ont eu un impact modéré, mais significatif sur la diminution du tabagisme (RR = 0,94 ; IC 95 % : 0,93-0,96) et du risque d'accouchement prématuré (RR = 0,86 ; IC 95 % : 0,74-0,98) [41].

Différentes études ayant évalué l'impact des mesures d'interdiction de fumer dans les lieux publics ont montré leur efficacité sur la réduction du tabagisme et des accouchements prématurés. En Irlande, après l'adoption de cette mesure en 2003-2005, le taux de prématurité a baissé de 25 % en un an (OR = 0,75 ; IC 95 % : 0,59-0,96) [42].

Mesure du CO expiré

Chaque médecin ou sage-femme en charge des suivis prénataux doit expliquer aux patientes fumeuses que le moyen le plus sûr de réduire les risques est qu'elles arrêtent de fumer, mais aussi que le père de l'enfant stoppe sa consommation de tabac, le cas échéant. La mesure du CO expiré, en nombre de particules par million de particules d'air, est aussi facile et généralisable que celle de la pression artérielle. Elle permet d'évaluer, en temps réel, le niveau d'exposition fœtale au CO de la fumée de tabac et l'autotitration de la patiente [43]. Sa valeur diagnostique est motivationnelle : elle valide le conseil d'arrêt et déclenche ou renforce la décision personnelle d'arrêter de fumer ou d'être exposée à la fumée de cigarettes ou de joints [43].

L'entretien motivationnel établi à partir du résultat de la mesure initiale du CO expiré, puis de la normalisation des chiffres, crée la motivation pour l'arrêt du tabac [43]. La mesure du CO expiré permet, en outre, d'organiser le suivi et la prise en

Tableau 7. Mesure du CO expiré et méthode des 6 "A" (account, ask, advise, assess, assist, arrange) [20]¹.

6 "A"	Mesure du CO
Account = mesure du CO expiré	Si CO < 3 ppm : valoriser l'arrêt spontané et l'absence d'exposition à la fumée de tabac CO > 3 à 9 ppm : petit tabagisme actif et/ou passif toxique, risque modéré d'hypoxie foetale CO > 10 à 19 ppm : tabagisme actif et/ou passif toxique, risque d'hypoxie foetale important CO > 20 ppm : tabagisme actif très toxique : risque d'hypoxie foetale très important
Ask	Renseigner le statut tabagique maternel et paternel
Advise	Conseiller l'arrêt du tabac (< 1 minute)
Assess	Informar sur les bénéfices attendus Évaluer la motivation (< 1 minute) Échelle d'estime de soi de 0 à 10 Échelle de capacité d'arrêt de 0 à 10
Assist	Proposer un entretien motivationnel (< 5 minutes) Renforcer la motivation à l'arrêt
Arrange	Organiser le suivi (< 5 minutes) Prescription d'un traitement nicotinique de substitution adapté selon le taux du CO expiré

CO : monoxyde de carbone dans l'air expiré ; ppm : particules par million de particules d'air

¹Protocole de prise en charge en routine clinique : consultation prénatale ou en urgence, accouchement, post-partum.

charge adaptée par une sage-femme tabacologue (tableau 7) [20].

Traitement nicotinique de substitution

Les femmes enceintes qui ne parviennent pas à arrêter de fumer spontanément sont les plus dépendantes [43]. Les TNS, remboursés depuis 2019, peuvent être prescrits à une femme enceinte quel que soit le terme de la grossesse et quelle que soit leur présentation. Ils suppriment les signes de manque et/ou les pulsions à fumer.

Les TNS doivent être adaptés au niveau de dépendance (tableau 8), qui est proportionnel au taux initial du CO expiré. Le prescripteur peut se référer à ce taux, si la mesure est proche de la dernière cigarette fumée [44].

La première prescription de TNS doit être idéalement réévaluée après vingt-quatre ou quarante-huit heures, une semaine au maximum. Ce traitement est poursuivi durant au moins trois mois, la posologie étant progressivement diminuée [44].

Tableau 8. Traitement nicotinique de substitution : formes percutanées et orales utilisables par la femme enceinte.

Forme	Dosage	Conditionnement
Nicotine percutanée		
Nicoretteskin [®]	25 mg/16 heures ou 15 mg/16 heures	7 ou 28 patchs
Nicopatchlib [®]	21 mg ou 14 mg/24 heures (à ne conserver qu'en journée)	7 ou 14 ou 28 patchs
Nicotinell TTS [®]		
Niquitin [®]		
Nicotine par spray ou inhalateur		
Nicorettespray [®]	Une pulvérisation vers la joue, soit une dose à 1 mg	Flacon de 150 doses
Nicorette inhalateur [®]	Cartouche à 10 mg + dispositif	Boîte de 42 cartouches
Nicotine orale ou perlinguale		
Nicorette microtab [®]	Comprimés à 2 mg pour voie sublinguale	Boîte de 100 comprimés
Nicopass menthe fraîcheur [®]	Pastilles à sucer à 1,5 mg ou 2,5 mg	Boîte de 36 ou 96 ou 144 pastilles
Nicotinell gommes parfum fruits ou menthe [®]	Gommes à 2 mg ou 4 mg	Boîte de 36 ou 96 ou 108 gommes
Nicorette gommes parfum menthe ou nature [®]	Gommes à 2 mg ou 4 mg	Boîte de 36 ou 96 ou 108 gommes

Thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales sont une technique d'accompagnement complémentaire très utile, surtout si elles sont expérimentées en groupe, dans le cadre de séances de préparation à la naissance et à la parentalité (PNP) ouvertes aux pères. La prise en charge simultanée de chacun des parents rend le sevrage tabagique plus facile et plus pérenne, avec un risque de rechute dans le post-partum diminué [43].

Conclusion

Malgré la tenue d'une conférence de consensus en 2004, les évolutions législatives, la diffusion des connaissances et une meilleure formation des professionnels, notamment dans les maternités, la France reste mal classée en matière de tabagisme durant la grossesse.

Il est important d'informer les patientes sur les bénéfices associés à l'arrêt du tabagisme. Chaque acteur de santé amené à rencontrer des femmes enceintes doit, en outre, être conscient de l'importance de dépister ces situations. Une formation à la mesure du CO expiré et à la prescription des moyens validés pour accompagner l'arrêt du tabac, notamment les TNS, est nécessaire pour que les personnels médicaux, en particulier les sages-femmes et les gynécologues-obstétriciens, améliorent efficacement les conditions de cette prise en charge. L'accès aux consultations de sages-femmes tabacologues devrait être facilité dans le cadre des consultations de suivi de grossesse ou des séances de PNP. ●

Références

- [39] Damlerko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post-partum: a population-based, case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184(2):104-10.
- [40] Ren S, Xie S, Li X, et al. The association between maternal exposure to secondhand smoke during pregnancy and their children's cerebral palsy, Shandong, China. *Tob Induc Dis* 2020;18:87.
- [41] Lunnley J, Chamberlain C, Dowswell T, et al. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3). [CD001055].
- [42] Kabe Z, Clarke V, Conroy R, et al. Low birthweight and preterm birth rates 1 year before and after the Irish workplace smoking ban. *BMC* 2009;11(1):1782-7.
- [43] Delcroix M, Gomez C. Conseil minimal et mesure du monoxyde de carbone expiré chez les femmes enceintes : comment instaurer la promotion de la santé dans la prévention et l'accompagnement du tabagisme pendant la grossesse ? *Éducation Patient Enjeux Santé* 2004;22(2):62-8.
- [44] Delcroix MH, Gomez C. Tabagisme : sevrage de la femme enceinte. In: Delcroix MH, Gomez C, Ordonnances en gynécologie obstétrique. 5^e éd. Paris: Maloine; 2021. p. 593-6.

Déclaration de liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

MISE AU POINT

Addictologie Même si les risques engendrés par le tabagisme sont connus depuis longtemps, trop de femmes enceintes continuent encore à fumer lors de la grossesse. Une aide avec des substituts nicotiques peut parvenir au sevrage, à condition de les prescrire à un bon dosage et d'accompagner la femme dans sa démarche.

LE SEVRAGE TABAGIQUE CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Pr Michel-Henri Delcroix (gynécologue-obstétricien, EPSM des Flandres, BP90139 Baillou, 06 08 24 78 80), Dr Frédéric Andrés (médecin généraliste, maître de stage universitaire, FMM Lille)

Le tabagisme, actif et/ou passif, durant la grossesse, par sa fréquence et la gravité de ses complications, représente un problème de santé publique majeur et pour les femmes enceintes concernées.

Les effets délétères sont liés à l'augmentation irréfutable des risques suivants : fausse couche précoce, grossesse extra-utérine, thrombose veineuse, placenta prævia, hématome rétroplacentaire, mort fœtale in utero, rupture prématurée des membranes, accouchement prématuré, petit poids de naissance (< 2500 g), risque de césarienne, paralysie cérébrale, certaines malformations.

La mesure du CO expiré, qui permet d'évaluer objectivement le niveau du tabagisme actif et/ou passif, et le traitement nicotinique substitutif décrits ci-dessous permettent d'améliorer la prise en charge du tabagisme actif et/ou passif durant la grossesse. Toutes les preuves scientifiques démontrent l'importance de la mise en œuvre de cette prise en charge pour éviter l'exposition du fœtus à la fumée de tabac (1).

Les femmes enceintes qui continuent de fumer sont celles ayant la dépendance la plus forte. La dépendance est double, pharmacologique et psychocomportementale. La dépendance pharmacologique, liée aux propriétés psychotropes de la nicotine, est à l'origine du renforcement positif (effet plaisir) et du renforcement négatif (signes de manque en cas d'arrêt d'apport de nicotine). En cas de tabagisme, il importe de ne pas oublier de rechercher les autres consommations à risques (alcool, cannabis...).

ÉPIDÉMIOLOGIE DU TABAGISME FÉMININ

En 2017, en France, près d'une femme en âge de procréer sur trois et près d'une fille de 17 ans sur quatre (23,8 %) étaient fumeuses. Chez les moins de 17 ans, le tabagisme est devenu plus fréquent chez les filles (26,9 %) que chez les garçons (21,1 %) (2). C'est à l'adolescence que l'initiation au tabagisme comporte le plus de risques (3). Le modèle parental, mère et/ou père fumeur, et/ou les pairs augmentent beaucoup le risque de fumer à l'adolescence (4). Les pourcentages de femmes enceintes fumeuses avant la grossesse (30 %) et au 3^e trimestre de la

EN RÉSUMÉ

- En France, le taux de femmes enceintes fumeuses ou exposées au tabagisme passif du conjoint reste un des plus élevés d'Europe.
- On observe une augmentation préoccupante du petit poids de naissance et de la prématurité depuis plus de 20 ans. Or le premier facteur évitable de ces deux pathologies néonatales est le tabagisme actif et/ou passif durant la grossesse.
- Le tabagisme actif et/ou passif augmente de façon significative la plupart des autres risques obstétricaux ou périnataux : avortement précoce, grossesse extra-utérine, placenta prævia, hématome rétro-placentaire, mort fœtale in utero, rupture prématurée des membranes, paralysie cérébrale et certaines malformations (anomalies de la fermeture du tube neural, fentes labio-palatines, laparoschisis).
- Les effets délétères irréfutables du tabagisme actif et/ou passif sur la grossesse donnent au médecin généraliste une responsabilité particulière pour dépister et prendre en charge les patientes fumeuses.

grossesse (16,6 %) observés en France sont parmi les plus élevés d'Europe (5).

Même de faibles niveaux d'exposition à la fumée de tabac augmentent le risque d'effets délétères, en particulier l'accouchement prématuré (6). Si, au troisième trimestre de grossesse, le pourcentage de femmes enceintes fumeuses est quasi stable en 2016 par rapport à celui de 2010 (16,6 % versus 17,9 %), il faut noter des différences de prévalence très importantes selon les régions : moins de 6 % dans les DOM-TOM, 9,4 % en région parisienne, plus de 21 % dans les Hauts-de-France, en Normandie ou en Bretagne.

→ Tabagisme passif

Le tabagisme passif, essentiellement lié à la présence d'un conjoint fumeur (Odds Ratio (OR) = 9,0), devrait être systématiquement recherché et prévenu (8). Les facteurs associés au tabagisme passif sont : conjoint fumeur (OR = 9,0), âge inférieur à 25 ans (OR = 3,6), niveau d'étude inférieur au secondaire (OR = 1,57), niveau socio-économique

CONSULTATION PRÉ-CONCEPTIONNELLE ET CONSEIL D'ARRÊT

Idéalement, la consultation pré-conceptionnelle (CPC) permet, avec les questions clés de l'interrogatoire et l'examen clinique, initié par la mesure du CO expiré et le calcul de l'IMC, d'informer valablement et d'assurer les mesures de prévention en vue d'une grossesse pour éviter tous les risques liés au tabagisme actif et/ou passif. La consultation basée sur une relation médicale de confiance entre la patiente fumeuse et le praticien permettra d'évaluer le niveau de risque du tabac et/ou cannabis grâce à la mesure du CO expiré et de situer le niveau de risque par rapport à d'éventuelles autres consommations à risque, en particulier l'alcool. En abordant ce sujet, il est aussi important de s'intéresser au contexte personnel et socio-économique et aux habitudes de vie, dont les facteurs de stress, la précarité, etc. (36, 37, 43).

faible (OR = 1,53) et primiparité (OR = 1,56).

→ Troubles de la fertilité

En cas d'assistance médicale à la procréation (AMP), les patientes fumeuses ont une réponse à la stimulation ovarienne moins favorable, un nombre d'ovocytes recueillis et un taux de fécondation plus bas, et des résultats moins bons (chances de grossesse divisées par deux et risque de fausse couche multiplié par deux).

COMPLICATIONS MÉDICALES

• Parodontite, halitose

L'examen bucco-dentaire, toujours utile, l'est encore davantage chez la fumeuse pour rechercher une éventuelle parodontite responsable d'halitose et conseiller, avec l'arrêt du tabac, une consultation auprès du chirurgien-dentiste. En effet, les femmes porteuses de parodontite ont un risque d'accouchement prématuré plus élevé.

• Vaginose bactérienne

Les femmes enceintes fumeuses ont, par rapport aux non-fumeuses, un risque augmenté de vaginose bactérienne. Ce risque justifie un examen gynécologique au spéculum pour rechercher les leucorrhées caractéristiques (grisâtres, liquides, bulleuses, malodorantes et test à la potasse - sniff test - positif). En cas de diagnostic confirmé, un traitement par métronidazole par voie orale et vaginale est indiqué pour prévenir le risque de rupture prématurée des membranes.

• Varices, thrombose veineuse

Le tabagisme actif augmente le risque de varices pendant la grossesse et multiplie le risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire durant la grossesse ou le post-partum: Odds Ratio ajusté (ORa) à 2,6 (10).

→ Complications obstétricales (11)

• Grossesse extra-utérine (GEU)

La GEU, dont la prévalence a augmenté ces dernières décennies en France, atteignant aujourd'hui environ 2 pour 100 naissances (9, 12), reconnaît le tabac comme facteur causal.

• Fausse couche précoce (FCP)

Il existe en cas de tabagisme actif une augmentation du risque de FCP, définie comme l'expulsion spontanée d'une grossesse intra-utérine avant 14 semaines d'aménorrhée (SA). Le tabac est associé à une augmentation du risque de FCP: OR = 1,23; avec augmentation proportionnelle liée au nombre de cigarettes: RR (risque relatif) = 1,08 pour 1 à 10 à cig./j, RR = 1,25 pour 11 à 19 à cig./j; RR = 1,42 pour ≥ 20 à cig./j. (13).

En cas de grossesse obtenue après procréation médicalement assistée, le tabagisme est associé à une augmentation de 265 % du risque de FCP (OR = 2,65) (14).

• Placenta prævia

Le tabagisme actif augmente le risque de placenta prævia de 42 % (OR = 1,42) selon une méta-analyse de 2017 (15).

• Hématome rétroplacentaire (HRP)

Selon une méta-analyse, l'augmentation du risque d'HRP en cas de tabagisme actif est d'environ 80 % (OR = 1,80) et de 69 % (ORa = 1,69, après ajustement sur les autres facteurs de risque) (16).

• Accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes

Le tabagisme augmente le risque d'accouchement prématuré, avec une relation dose-effet (proportionnelle au nombre quotidien de cigarettes fumées). Le risque de prématurité est le plus élevé quand l'accouchement est associé à une chorio-amnionite histologique, or l'association de celle-ci avec le tabagisme tient au fait que les femmes fumeuses ont, par rapport aux non-fumeuses, un risque augmenté de vaginose bactérienne et/ou de rupture prématurée des membranes.

Il existe aussi une relation dose-dépendante entre tabagisme passif et accouchement prématuré.

• Retard de croissance intra-utérin/petit poids de naissance

L'impact du tabagisme passif sur la réduction du poids moyen de naissance a été démontré par différents travaux. Le tabagisme maternel actif est associé à un risque augmenté de petit poids de naissance, avec une relation dose-effet. La réduction importante du poids de naissance observée, même pour 1 à 5 cigarettes fumées par jour, signifie que le niveau d'exposition n'est pas corrélé seulement au nombre de cigarettes, mais à la façon dont celles-ci sont fumées. C'est le phénomène d'auto-titration bien démontré par la mesure du CO expiré (28).

→ Complications néonatales (29)

• Malformations

L'impact tératogène 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 bien été documenté par plusieurs méta-analyses ou revues systématiques récentes (30, 31, 32) (cf. tableau 1).

TAB. 1 - TABAGISME ACTIF ET PASSIF ET RISQUE D'ANOMALIE CONGÉNITALE (44)

MALFORMATIONS CONGÉNITALES	OR GROUPE
Cardiopathies congénitales	1,09
Cryptorchidie	1,13
Anomalies musculosquelettiques	1,16
Anomalies des extrémités	1,18
Anomalies de la face	1,19
Imperforation anale	1,20
Anomalies oculaires	1,25
Anomalies osseuses	1,26
Troubles gastro-intestinaux	1,27
Malposition des pieds	1,28
Craniosténose	1,33
Laparoschisis	1,50
Anomalie de fermeture du tube neural	1,88
Fente labiopalatine	2,11

EN CAS DE TABAGISME, IL NE FAUT PAS OUBLIER DE RECHERCHER LES AUTRES CONSOMMATIONS À RISQUES : ALCOOL, CANNABIS...

TAB. 2 - MESURE DU CO EXPIRÉ ET MÉTHODE DES 6 « A » EN CONSULTATION DE SUIVI DE GROSSESSE EN MÉDECINE GÉNÉRALE (40)

Protocole de prise en charge de la femme enceinte fumeuse en consultation de médecine générale	
Account = mesure du CO expiré \leq 1 mn	<ul style="list-style-type: none"> • CO $<$ 3 ppm : valoriser l'arrêt spontané et l'absence d'exposition au tabagisme passif : oxygénation fœtale normale. • CO entre 3 et 9 ppm : petit tabagisme actif et/ou passif toxique, risque modéré d'hypoxie fœtale. • CO entre 10 et 19 ppm : tabagisme actif et/ou passif toxique, risque d'hypoxie fœtale important. • CO $>$ 20 ppm : tabagisme actif très toxique : risque d'hypoxie fœtale très important.
Ask : \leq 1 mn	Renseigner le statut tabagique maternel et paternel.
Advise : \leq 1 mn	Conseiller l'arrêt du tabac = oxygénation fœtale normale, informer sur les bénéfices de l'arrêt du tabac.
Assess : \leq 1 mn	Évaluer la motivation, échelle analogique de 0 à 10 : - estime de soi cotée de 0 à 10 - capacité d'arrêt cotée de 0 à 10
Assist : \leq 5 mn	Proposer un entretien motivationnel pour renforcer la motivation à l'arrêt.
Arrange : \leq 5 mn	Prescription d'un TNS adapté selon taux CO expiré, organisation du suivi avec 1 ^{re} consultation de contrôle, idéalement au bout de 48h et au moins à une semaine.

• **Mort fœtale in utero (MFIU)**

Une méta-analyse de 2015 a confirmé une augmentation du risque de MFIU en cas de tabagisme actif per-gravidique (ORa: 1,41) (33).

Le tabagisme passif est aussi associé à une augmentation de 23% du risque de MFIU (34).

• **Risque de paralysie cérébrale**

Une étude observationnelle chinoise bien documentée publiée en 2020, sur 5067 dyades mère non-fumeuse/enfant et 3663 dyades mère exposée au tabagisme passif/enfant, a montré une augmentation du risque de paralysie cérébrale selon l'importance de l'exposition au tabagisme passif: OR respectivement à 1,46 et 1,63 pour 1 à 4 jours/semaine et pour 5 à 7 jours/semaine d'exposition au tabagisme passif (35). Cette étude, en démontrant la relation dose-effet de la nocivité du tabagisme passif, révèle l'impératif de prévenir le tabagisme passif durant la grossesse.

• **Mort subite du nourrisson**

Rappelons aussi que le tabagisme maternel augmente le risque de mort subite du nourrisson: RR moyen \times 2 à 8 selon le degré du tabagisme maternel actif ou passif et paternel.

PRISE EN CHARGE DE LA FEMME ENCEINTE FUMEUSE

→ **Mesure CO expiré**

Cette mesure est simple, rapide et fiable: elle consiste à demander à la patiente de souffler dans le CO testeur par l'intermédiaire d'un embout en carton après une inspiration suivie d'une apnée de 10 secondes.

Le résultat exprimé en nombre de particules de CO par million de particules (ppm) d'air reflète le degré d'inhalation de la fumée de tabac dans les heures ayant précédé la mesure.

Pour évaluer le niveau d'exposition tabagique, parfois associée au cannabis, le moyen objectif le plus simple est de réaliser, en début de consultation, la mesure du CO expiré. Chaque médecin

généraliste (36, 37) en charge du suivi de la grossesse d'une patiente fumeuse peut ainsi facilement donner le conseil suivant: « le moyen le plus sûr pour vous d'oxygéner normalement votre bébé et supprimer les risques liés à la fumée de tabac est d'arrêter de fumer, vous-même et aussi le père de votre enfant, s'il est lui-même fumeur ». Cette mesure, aussi facile et généralisable que celle de la mesure de la pression artérielle, permet d'évaluer en temps réel le niveau d'exposition fœtale au CO de la fumée de tabac et l'auto-titration de la patiente (38). Sa valeur diagnostique est aussi motivationnelle: elle valide le conseil médical d'arrêt, déclenche ou renforce la décision personnelle d'arrêter de fumer ou d'être exposée à la fumée de cigarettes ou de joints (39).

L'intervention brève, établie à partir du résultat de la mesure initiale du CO expiré puis de la normali-

◆ **ORDONNANCE TYPE**

Depuis le 1^{er} janvier 2019, les traitements nicotiques sont remboursés à 65% par l'Assurance maladie, sans plafond annuel ni avance de frais à la pharmacie:

- **CO expiré entre 10 et 15 ppm**: nicotine percutanée 10 mg, 1 patch/16 h/jour ou 1 patch 14 mg en journée;
- **CO expiré entre 15 et 24 ppm**: nicotine percutanée 15 mg, 1 patch/16 h/jour ou 1 patch 21 mg en journée;
- **Si CO expiré \geq 25 ppm**:
 - nicotine percutanée 25 mg; 1 patch/16 h x 7 jours;
 - 1 nicotine perlinguale à la demande à chaque pulsion à fumer;
 - pastilles à sucer à la menthe 1,5 mg OU comprimés nicotinique à sucer 1,5 mg OU gommes 2 mg (croquer dans la gomme 1 à 3 fois/min, garder la gomme contre la joue dans l'intervalle, ne pas mastiquer en permanence);
 - et/ou nicotine « inhaleur », cartouche 10 mg à la demande 1 aspiration jusqu'à 12/jour ou nicotine « spray » 1 pulvérisation jusqu'à 12/jour.
 - vitamine C 1000 mg, le matin.

Prévoir un rendez-vous 48 heures à 1 semaine après la consultation initiale puis 1 consultation mensuelle intercalée ou non avec la consultation prénatale.
Évaluer les signes de manque et réadapter la posologie des TNS si pulsions à fumer.
Répéter la mesure de CO expiré pour renforcer le sentiment d'efficacité personnelle et expliquer l'intérêt de maintenir le taux de CO $<$ 3 ppm (oxygénation redevenue normale) moins de 24 heures après avoir arrêté de fumer.
Prendre en charge les situations à risque: prise de poids, co-addictions.
Prévention des rechutes après l'accouchement.

TAB. 3 - TEST DE FAGERSTRÖM SIMPLIFIÉ

Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?	
Dans les 5 premières minutes	3
Entre 6 et 30 minutes	2
Entre 31 et 60 minutes	1
Après 60 minutes	0
Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?	
10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
Interprétation :	
Score > 4 Dépendance nicotinique très forte : posologie du TNS > 20 mg/;	
Score de 3 ou 4 Dépendance forte : posologie du TNS comprise entre 10 et 20 mg/;	
Score de 1 ou 2 Dépendance faible : posologie du TNS < 10 mg/.	

sation des chiffres, crée ou renforce la motivation pour l'arrêt du tabac (39). La mesure du CO expiré permet enfin de mieux organiser le suivi et la prise en charge adaptée par une sage-femme tabacologue (cf. tableau 2).

→ Traitement nicotinique substitutif (TNS)

Les femmes enceintes qui ne parviennent pas à arrêter de fumer sont celles qui ont la dépendance la plus forte (41). Les traitements nicotiques remboursés par la Sécurité sociale doivent être adaptés au niveau de dépendance pour supprimer les signes de manque et les pulsions à fumer. Le niveau de dépendance étant proportionnel au taux initial de CO expiré, la prescription de TNS est faite à partir de ce résultat.

La mesure du CO expiré en ppm, corrélée au degré de dépendance, permet d'adapter parfaitement la posologie initiale de la substitution nicotinique. En l'absence de la mesure du CO expiré, la mesure du degré de dépendance peut être évaluée avec le test Fagerström simplifié (cf. tableau 3).

La première prescription de TNS doit être réévaluée après 24 à 48 heures ou une semaine. Ce traitement substitutif est poursuivi au moins trois mois en diminuant progressivement la posologie par paliers d'un mois en maintenant un substitut nicotinique par voie orale à la demande pour gérer les pulsions à fumer résiduelles.

L'objectif thérapeutique du TNS éventuellement

◆ LES THÉRAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

Les TCC sont une technique d'accompagnement complémentaire très utile, surtout si elles sont mobilisées en dynamique de groupe dans le cadre de séances de préparation à la naissance et à la parentalité ouvertes aux futurs pères. En effet, la prise en charge simultanée de chacun des deux parents rend le sevrage tabagique plus facile et avec moins de risques de rechute dans le post-partum (42).

associé à l'entretien motivationnel ou aux thérapies cognitivo-comportementales (TCC) est d'optimiser les chances de succès et ainsi d'éviter les surrisques liés à la poursuite du tabac.

La facilité de recours aux consultations en médecine générale pour suivi de grossesse ou pour des troubles de la fertilité renforce la responsabilisation de chaque médecin généraliste. Son intervention augmente les chances de succès de toute démarche d'arrêt du tabac en supprimant les signes de manque, rendant ainsi l'arrêt du tabac confortable.

CONSEILS HYGIÉNODIÉTÉTIQUES ADAPTÉS POUR ÉVITER UNE PRISE DE POIDS EXCESSIVE

→ **Conseiller une alimentation saine, équilibrée**, répartie sur trois vrais repas adaptés au profil d'IMC : apports caloriques réduits si IMC > 29,9 avec limitation de la prise de poids entre 5 et 9 kg (avant la grossesse, la perte de poids améliore la fertilité et diminue le risque de diabète gestationnel) ; augmentation des apports si IMC < 21 en privilégiant les fruits, les légumes, les fibres, le pain complet, les protéines (poissons maigres, viande blanche). Supprimer les boissons alcoolisées, énergisantes, sucrées, les sucres d'absorption rapide, les viennoiseries : les grignotages, les plats ou aliments riches en graisses saturées, les sucres rapides.

→ **Conseiller une activité physique régulière** : marche ou activité physique, 30 minutes chaque jour, en soulignant son incidence sur la qualité de vie et le sommeil.

Valoriser le sentiment d'estime et d'efficacité personnelles en vérifiant normalisation rapide (moins de 24 heures) du taux de CO expiré.

Impliquer le conjoint dans la démarche d'arrêt pour lui-même et lui proposer les mêmes modalités de prise en charge que pour la mère de son enfant.

CONCLUSION

Malgré les différentes mesures gouvernementales de ces deux dernières décennies, la baisse du tabagisme actif et/ou passif durant la grossesse reste nettement insuffisante. Le médecin généraliste, premier recours des patientes fumeuses enceintes, a un rôle particulier avant ou le plus tôt possible durant la grossesse : à chaque consultation préconceptionnelle ou de suivi prénatal, il peut dépister et prendre en charge l'arrêt du tabagisme actif ou passif chez toute femme enceinte ou en désir de le devenir.

Une formation minimum à la mesure du CO expiré, et à la prescription des moyens validés pour la prise en charge de l'arrêt du tabac, en particulier les TNS, est nécessaire pour améliorer rapidement les conditions de cette prise en charge. Enfin, dans le cadre des consultations de suivi de grossesse ou des séances de préparation à la naissance et à la parentalité, l'accès à une consultation dédiée de tabacologie devrait aussi être facilité. ◆

POUR EN SAVOIR PLUS

- Delcroix M-H, Gomez C, Ordonnances en gynécologie-obstétrique, 109 prescriptions courantes, 2021, 3^e éd., Maloine, 462 p.
- Delcroix M-H, Gomez C, Consultations en gynécologie-obstétrique, interrogatoire et orientations diagnostiques, 2021, Maloine, 261 p.
- Kamara Dado, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, La mesure systématique du taux de monoxyde de carbone dans l'air expiré en consultation de médecine générale chez des fumeuses en âge de procréer les incite-t-elle davantage à initier un sevrage tabagique ?, 2017, Université Paris 7 Diderot, Faculté de médecine.
- Nguyen Jordi, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, La mesure du monoxyde de carbone expiré chez les fumeuses comme moyen démotivation à l'arrêt du tabac, en consultation de médecine générale en Seine Saint Denis, 2020, 51 p., UPEC, Faculté de médecine de Créteil.
- Rigour Alexandra, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, Mesure systématique du monoxyde de carbone expiré chez le patient tabagique en médecine générale et suivi évolutif de la motivation à l'arrêt du tabac, 2019, 77 p., Université Paris 13, Faculté de médecine de Bobigny.
- Vandy Xavier, Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, Étude de la mesure du monoxyde de carbone expiré sur la motivation à l'arrêt du tabac aux urgences et en médecine générale, 29 janvier 2020, 67 p., Université de Lille Faculté de Médecine.

RETROUVEZ LA BIBLIOGRAPHIE SUR legeneraliste.fr

LIENS D'INTÉRÊTS

Les auteurs ne déclarent aucun lien d'intérêts en relation avec cet article.

Impact de la mesure du monoxyde de carbone (CO) sur l'arrêt du tabagisme de la femme enceinte : étude T-CAFE Impact du CO expiré sur les fœtus en salle de naissance ;Grossesse extra-utérine (GEU) et tabac : lien causal, levier pour la prévention

Première étude : recherche prospective randomisée TCAFE avait pour objectif d'évaluer les bénéfices de la mesure du CO expiré pour la prise en charge des femmes enceintes fumeuses (FEF) (groupe expérimental : 31 FEF-CO) comparativement aux FEF avec soins habituels (groupe contrôle : 39 FEF contrôle). les bénéfices de la mesure du CO sur le poids de naissance et la diminution du niveau d'exposition fœtale au tabagisme maternel, (évalué par le déclaratif en nombre de cigarettes quotidiennes fumées et objectivées par le taux de CO expiré (en ppm) et celui d'HbCO fœtale (%) : sont significatifs : augmentation de 295 g du poids de naissance dans le groupe FEF CO comparativement au poids de naissance du groupe FEF contrôle ; diminution de 0.37% du taux d'HbCO fœtale (0.76 ± 1.5 versus 1.13 ± 1.37) ; diminution de près de 3 cigarettes/jour dans le groupe FEFCO versus augmentation de 2 cigarettes/jour dans le groupe FEF-contrôle.

Seconde étude : l'impact du CO expiré ≥ 14 ppm sur les fœtus en salle de naissance à partir de l'étude cas témoins n'a pas été trouvé significativement différent pour le rythme cardiaque fœtal (RCF), le score d'Apgar, le mode d'accouchement, le risque d'acidose néonatale ou de survenue d'une hémorragie de la délivrance. Par contre le poids de naissance était significativement faible(-218g) et le taux de HbCO fœtale anormalement élevé : $3,64 \pm 1,66\%$.

Troisième étude : A partir d'une revue systématique de la littérature sur grossesse extra-utérine (GEU) et tabagisme, le lien causal entre celui-ci et GEU est observé. L'analyse d'une série de 304 GEU traitées au CHU de Limoges entre 2009 et 2017, renforce l'intérêt de la mesure du CO expiré et la prise en charge de l'arrêt du tabac, recommandés peuvent contribuer à diminuer l'incidence des GEU et leur récurrence.

Mots-clés : monoxyde de carbone (CO) expiré, tabagisme maternel, poids de naissance, accouchement prématuré, grossesse extra-utérine, rythme cardiaque foetal

Impact of carbon monoxide (CO) measurement on smoking cessation in pregnant women: T-CAFE study Impact of exhaled CO on fetuses in the delivery room; Ectopic pregnancy (EP) and smoking: causal link, lever for prevention

First study: prospective randomized research TCAFE aimed to evaluate the benefits of CO measurement for the management of pregnant smokers (FSW) (experimental group: 31 FSW-CO) compared to FSW with usual care (control group: 39 FSW-control) The benefits of CO measurement on birth weight and the decrease in the level of fetal exposure to maternal smoking, (evaluated by the declarative number of daily cigarettes smoked and objectified by the level of exhaled CO (in ppm) and the level of fetal HbCO (%): are significant: 295 g increase in birth weight in the CO FEF group compared to the birth weight of the control FEF group; 0. 37% decrease in fetal HbCO (0.76 ± 1.5 versus 1.13 ± 1.37); decrease of almost 3 cigarettes/day in the FEFCO group versus increase of 2 cigarettes/day in the FEF-control group.

Second study: the impact of exhaled CO ≥ 14 ppm on fetuses in the delivery room from the case-control study was not found to be significantly different for fetal heart rate (FHR), Apgar score, mode of delivery, risk of neonatal acidosis or occurrence of a delivery hemorrhage. On the other hand, the birth weight was significantly low (-218g) and the fetal HbCO level abnormally high: $3.64 \pm 1.66\%$.

Third study: From a systematic review of the literature on ectopic pregnancy (EP) and smoking, the causal link between smoking and EP was observed. The analysis of a series of 304 EPs treated at the University Hospital of Limoges between 2009 and 2017, reinforces the interest of the measurement of exhaled CO and the management of smoking cessation, which are recommended and can contribute to decrease the incidence of EPs and their recurrence.

Keywords : exhaled carbon monoxide (CO), maternal smoking, birth weight, preterm delivery, ectopic pregnancy, fetal heart rate