

LA CHRONIQUE

du Dr Mesny



Tabac et grossesse :
risques et conséquences

Le sevrage de la
femme enceinte

Les effets du cannabis
durant la grossesse

TABAC CANNABIS GROSSESSE

Le point sur la consommation de tabac et de cannabis pendant la grossesse et ses conséquences pour le fœtus

En 2013, 811 510 nouveau-nés ont vu le jour en France, dont 16 % à 20 % des mères fumaient.

Des articles récents mettent en évidence ou confirment des données sur la nocivité du tabagisme maternel sur les enfants nés ou à naître, celles sur le cannabis étant moins documentées.



Principaux effets du tabagisme sur la reproduction

Le tabagisme de la femme a des effets négatifs à tous les stades de la reproduction, et ils sont dose-dépendants. La fertilité de la fumeuse est diminuée et le temps nécessaire à la conception est allongé. Fumer pendant la grossesse multiplie les risques de fausses couches, grossesses extra-utérines, mauvaises implantations du placenta, hémorragies du troisième trimestre, morts in utero et naissances prématurées. Au Royaume-Uni, D. Jurkovic (BMJ, juin 2013) estime que sur 125 000 fausses couches spontanées, 25 000 sont associées au tabagisme.

Mais la complication la plus fréquente est le retard de croissance intra-utérin. Il serait de plus de 400 g pour les femmes fumant plus de 20 cigarettes/jour et de près de 200 g pour celles qui fument moins de 5 cigarettes/j. Ce retard de croissance augmente la vulnérabilité du bébé.

Le tabagisme de la mère n'est pas seul en cause : il ne faut pas sous-estimer la responsabilité du père et de l'environnement familial qui exposent à la fumée passive la mère non-fumeuse et son fœtus.

Pourquoi la fumée du tabac est-elle toxique pour le fœtus ?

Le placenta, zone d'échange entre la mère et le fœtus, permet à celui-ci de se nourrir et de se développer. Une partie des 4 000 (voire pour certains 7 000) substances chimiques de la fumée du tabac traversent cette barrière et passent dans la circulation fœtale dès le premier trimestre de la grossesse. Le fœtus est vulnérable aux toxiques, car ses organes sont en construction et son système enzymatique hépatique de détoxification n'est pas mature.

Deux substances exercent une action délétère majeure : le monoxyde de carbone (CO) et la nicotine.

- Le CO est un gaz produit par la combustion incomplète de la cigarette. Comme l'oxygène (O₂), il traverse le placenta par diffusion. Mais l'hémoglobine fœtale a une affinité pour le CO 400 fois plus forte que celle pour l'O₂, et la demi-vie du CO est de 20 heures ; alors que chez la mère la demi-vie du CO est de 4 heures et son affinité pour l'hémoglobine est «seulement» 250 fois supérieure à celle de l'O₂. Le sang fœtal contient donc plus de CO que celui de la mère, et cette forte concentration est responsable d'une hypoxie intra-utérine.

- La nicotine provoque la libération de catécholamines vasoconstrictrices pour les artères de l'utérus et du placenta, réduisant à leur niveau la circulation sanguine, et de ce fait l'apport d'oxygène et d'éléments nutritifs nécessaires au fœtus. En conjonction avec le CO, la nicotine aggrave l'hypoxie intra-utérine. Elle passe aisément la barrière placentaire avec son principal métabolite, la cotinine. Celle-ci, dont la demi-vie est plus longue, peut être dosée dans le liquide amniotique (30 % à 45 % des taux sanguins des mères fumeuses) et dans les urines du bébé, jusqu'à 3 jours après sa naissance, à un taux quasi identique à celui de sa mère. La nicotine passe aussi dans le lait maternel. D'autres composants de la fumée traversent le placenta comme les substances irritantes et les nitrosamines cancérogènes dont des métabolites sont retrouvés dans les urines du bébé. Le passage de métaux lourds (cadmium) et des acides cyanhydriques a comme conséquence des carences en zinc, en vitamines B6, B12, C, folates et une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes. Les métaux lourds se retrouvent aussi dans le lait. Or, 13 % des femmes allaitantes fument quotidiennement (A. Dumas, Bulletin épidémiologique hebdomadaire, mai 2015).

Ces phénomènes expliquent le retard de croissance intra-utérin. Le poids et la taille de naissance sont significativement diminués, proportionnellement à la consommation de tabac. Les effets sont plus marqués si la mère continue à fumer au 3^e trimestre, la période de la grossesse où le fœtus prend le plus de poids.



Beaucoup de femmes enceintes ne perçoivent pas les risques liés au tabagisme.

Une enquête effectuée en France en 2012 auprès de 3 603 femmes enceintes (réparties de manière égale entre chaque trimestre de la grossesse), et parue en mai 2015 dans le BEH (A. Dumas, mai 2015), révélait que 16 % des femmes enceintes fumaient quotidiennement, surtout les plus jeunes et les plus défavorisées. Une consommation de plus de 10 cigarettes/j. était perçue comme dangereuse alors qu'une consommation de moins de 5 cigarettes ne l'était pas, et même l'était moins que le stress présumé d'un sevrage. La perception des risques pour l'enfant était faible : 1 femme sur 4 citait de possibles problèmes respiratoires, 1 sur 5 des problèmes de croissance, 1 sur 6 un risque de prématurité...

Tous les pays développés sont confrontés à ce problème de santé publique, qui amène souvent à stigmatiser des femmes déjà culpabilisées par leurs difficultés à l'arrêt. La Finlande n'a pourtant pas hésité à lancer en 2013 une campagne choc intitulée « A mother can be her baby's worst enemy » (Une mère peut être le pire ennemi de son enfant), à voir sur : www.ashbabies.fi

CONSEQUENCES ET RISQUES

Conséquences de l'exposition au tabac sur le développement du fœtus in utero.

Elles sont nombreuses (cf. sur le site de DNF, la Chronique n° 8, « Tabac et grossesse », 2011). Elles touchent le cerveau, les poumons, le système cardio-vasculaire. Seules seront abordées ici celles qui ont fait l'objet d'études récentes concernant le retentissement sur le cerveau, l'appareil respiratoire, la fertilité, le développement d'un diabète et les modifications génétiques, en laissant de côté les malformations, les cancers pédiatriques et les allergies.

Le tabagisme prénatal modifie l'épigénome

Le tabac est un puissant perturbateur de la méthylation de l'ADN, une modification chimique épigénétique qui module la transcription des gènes, c'est-à-dire leur activité. L'épigénome s'établit principalement avant la naissance, pendant la période embryonnaire puis fœtale.

La méthylation de l'ADN est indispensable à la croissance du fœtus. Des différences dans la méthylation de l'ADN ont été observées dans le sang de cordon de nouveau-nés exposés au tabagisme maternel pendant la grossesse, par rapport à des nouveau-nés non exposés, et surtout on les a trouvées identiques à celles observées chez les fumeurs actifs. Les modifications épigénétiques sont parfois réversibles, mais certaines subsistent

malgré la disparition du signal environnemental qui les a déclenchées.

Récemment, ces modifications ont été mises en évidence dans le sang d'enfants plus âgés, confortant l'hypothèse de leur persistance pendant un temps plus ou moins long. L'équipe de D. Fallin (Environ. Res., janv. 2016) a retrouvé la signature épigénétique « trace du tabagisme maternel prénatal » en analysant le sang de 531 enfants de 3 à 5 ans. Les chercheurs estiment avoir trouvé un marqueur qui, dans 81 % des cas, est capable de confirmer l'exposition fœtale au tabac. Une autre étude, canadienne (K.W. Lee, Environ. Health Perspect., févr. 2015), pour laquelle ont été effectués des prélèvements sur 447 enfants et adolescents, révèle que les modifications de méthylation de l'ADN associées au tabagisme gravidique peuvent persister jusqu'à l'adolescence et ne sont pas modifiées de façon notable par le tabagisme du jeune ou de l'environnement familial.

Ces résultats inquiètent les chercheurs. Car les gènes soumis à ces modifications de méthylation sont connus pour avoir un rapport avec le développement in utero des poumons, du système nerveux et de malformations comme les fentes palatines (S. London et coll., Am. J. of Human Genetics, mars 2016), et chez l'adulte avec l'installation de maladies cardio-vasculaires, d'obésité, de diabète et d'athérosclérose (C. Ivorra et coll., J. Transl. Med., janv. 2015).

Il nuit au développement cérébral

La taille et le périmètre crânien du bébé exposé sont touchés de façon proportionnelle à sa perte de poids. Cette diminution du périmètre crânien traduit une souffrance du cerveau.

Les récepteurs nicotiques, qui sont des récepteurs à l'acétylcholine, sont présents dans le cerveau dès le premier trimestre de la gestation et abondants en milieu de grossesse. Ils permettent à l'acétylcholine de jouer son rôle dans le développement cellulaire et architectural du cerveau, en agissant sur l'établissement des connexions entre les neurones, sur les dendrites qui transmettent les informations et sur les synapses (jonctions entre deux neurones). Mais la nicotine qui se fixe sur ces récepteurs pendant cette période de grande vulnérabilité augmente leur densité et inverse l'effet neurotrophique. On observe alors chez le rat une neurotoxicité directe se traduisant par une diminution du poids du cerveau et de l'épaisseur de la corticale, car la nicotine agit sur les gènes responsables de l'apoptose, le processus d'autodestruction des cellules. De plus, chez les animaux de laboratoire, la nicotine modifie les taux et les fonctions des neurotransmetteurs (acétylcholine, dopamine, noradrénaline, etc.) ce qui peut faire craindre des conséquences à long terme sur les performances intellectuelles et le comportement (cité par R. Wickström, Cure. Neuropharmacol., sept. 2007).

Une étude américaine (S. Leibowitz et coll., J. Neurosci., août 2013) révèle que la descendance de rates gestantes exposées à de faibles doses de nicotine présente à l'adolescence (40 jours pour un rat) une appétence augmentée pour le tabac, les graisses et l'alcool. Ceci est dû à une production accrue de neurones dans les zones cérébrales



FILM DE PRÉVENTION «BABYLOVE»
 ce film finlandais met en lumière les dangers du tabagisme durant la grossesse.
 A visionner sur www.ashbabies.fi

impliquées dans le système de récompense et de consommation des drogues, système responsable de la sécrétion de peptides orexigènes (qui stimulent l'appétit).

L'imprégnation par la nicotine des récepteurs cérébraux des nouveau-nés de mères grandes fumeuses se manifeste à la naissance par un syndrome de sevrage qui se traduit pendant quelques jours par une agitation, une irritabilité, des pleurs et un score neurologique moins bon que celui des nouveau-nés de mères non fumeuses (V. Godding). Son intensité est corrélée au taux de cotinine dosé dans les urines de l'enfant et le sang du cordon.

Le tabagisme maternel est la deuxième cause de mort subite du nourrisson après le couchage sur le ventre. Le risque est multiplié par 5 pour une consommation de plus de 20 cigarettes pendant et après la grossesse. On a incriminé une toxicité directe sur les récepteurs et les voies de transmission des centres cardio-respiratoires, altérant la réponse cardio-respiratoire et la réaction d'éveil à l'hypoxie, ainsi qu'un déficit de sécrétion des catécholamines surrénales. Ces anomalies ont été objectivées chez le rat nouveau-né en situation d'hypoxie (A.C. Holloway et coll., Toxicol. Sci.,

avril 2010). Récemment, une nouvelle hypothèse a été proposée : celle de l'implication d'un déficit en sérotonine, un autre neuroméiateur, dont on ne connaît pas encore la cause.

Il perturbe le développement neuro-comportemental

C. Hernandez-Martinez et ses collaborateurs (Early Human Development, juin 2012) ont recueilli, en utilisant l'échelle de Brazelton, des informations sur les compétences de 282 bébés nés à terme et en bonne santé, examinés entre 48 et 72 heures de vie, parmi lesquels 62 étaient nés de mères fumeuses et 17 de mères exposées à la fumée passive. Ils ont découvert chez les nouveau-nés soumis au tabagisme actif ou passif de leur mère pendant la grossesse, par rapport aux nouveau-nés non exposés, des déficits de l'orientation, de l'habituation, des réponses motrices, des états de vigilance et de l'organisation motrice et sensorielle. Ces symptômes traduisent des troubles du développement neurocomportemental.

Une équipe de l'Université de Yale, sous

la direction de M. Picciotto, vient de publier en ligne dans Nature Neuroscience (30 mai 2016) les conclusions d'une étude sur des rongeurs exposés à la nicotine in utero mettant en évidence des modifications épigénétiques touchant l'expression de gènes essentiels à la création de synapses. Ces changements se maintiennent chez l'animal adulte qui présente des troubles du comportement ressemblant aux troubles de l'attention avec hyperactivité rencontrés chez l'homme.

Il altère le développement de l'appareil respiratoire

L'effet du tabac sur le poumon semble plus important en période anténatale que post-natale. Il entrave le développement pulmonaire du fœtus à deux niveaux : atteinte des voies aériennes avec diminution des débits aériens et réduction du nombre des alvéoles pulmonaires avec augmentation de leur volume. La vascularisation pulmonaire est réduite, ce qui peut compromettre les échanges gazeux. Le vieillissement des poumons est accéléré. Ces altérations expliquent que des enfants exposés deviennent plus sensibles aux agressions respiratoires.

La nicotine, qui traverse la barrière placentaire, pourrait être le principal médiateur des effets observés lors d'une exposition in utero au tabac. Elle agit sur les récepteurs nicotiniques qui sont présents au niveau de la plupart des cellules des bronches et du parenchyme du poumon fœtal.

En 2015, une équipe finlandaise qui a voulu étudier l'association entre les capacités physiques de 508 jeunes gens

lors de leur incorporation au service militaire et le mode de vie de leur mère avant et pendant la grossesse a mis en évidence une relation entre le tabagisme gravidique et les moins bonnes performances en aérobie des 59 garçons nés de mères fumeuses. Cependant, la surcharge pondérale des mères avant et pendant la grossesse avait les mêmes effets (M.P. Hagnäs et coll., BJOG, déc. 2015). L'auteure principale insiste sur le fait que le tabac est néfaste pour la mère, mais aussi à long terme pour l'enfant.

En mai 2014 est parue dans le JAMA une étude en double aveugle portant sur l'intérêt d'une supplémentation en vitamine C, à raison de 500 mg/j., contre placebo, chez des femmes qui n'avaient pas l'intention d'arrêter de fumer et étaient enceintes d'environ 5 mois. Elles devaient prendre leur traitement jusqu'à l'accouchement. Les nourrissons ont été soumis à des tests fonctionnels respiratoires à l'âge de 1 an. Par rapport au groupe placebo, ceux dont les mères avaient été traitées par la vitamine C avaient de meilleurs résultats fonctionnels et ont présenté deux fois moins d'épisodes de respiration sifflante traduisant un bronchospasme. Ce traitement peu coûteux et facile à suivre, qui avait déjà obtenu des résultats chez les primates, ne remplace cependant pas l'arrêt du tabac (C.T. McEvoy et coll., JAMA, mai 2014).

Découvrez notre site
www.grossessesanstabac.fr
pour voir tous les effets délétères du tabac pendant la grossesse.



La grand-mère qui fume pendant sa grossesse peut-elle être responsable de l'asthme de l'enfant de sa fille ?

Cette question, déjà posée chez l'animal, est éclairée par le travail de C. Lodge et collaborateurs, qui ont analysé les données de plus de 66 000 enfants, âgés de 1 à 6 ans, nés en Suède de femmes fumeuses ou non, et de leurs 44 800 grand-mères dont certaines avaient fumé pendant leur grossesse. Le tabagisme a augmenté de 10 % à 22 % le risque pour les petits-enfants de devenir asthmatiques, ce qui plaide en faveur d'une transmission épigénétique (présentation au 25^e congrès de la Société européenne de pneumologie, sept. 2015).

En effet, les ovules se forment in utero pendant la vie embryonnaire, et le stock d'ovules est complet à la naissance. Les ovules des filles de fumeuses seront donc sensibles in utero à l'agression par le tabac qui pourra provoquer des anomalies épigénétiques que ces filles transmettront à leur descendance.

La consommation de tabac chez l'homme pourrait exercer un rôle néfaste sur la spermatogenèse, selon un travail norvégien qui a relevé un risque accru de développement de l'asthme chez des enfants dont le père fumait dans les mois précédant la conception. Contrairement aux ovules, les spermatozoïdes se fabriquent dans les testicules, après la naissance, du début à la fin de la vie génitale, et leur maturation demande environ 3 mois, d'où l'intérêt d'un mode de vie sain pour le père en cas de projet de grossesse (présentation au congrès de la Société européenne de pneumologie, sept. 2014).

Le tabagisme prénatal favorise le diabète de l'enfant devenu adulte

1 800 femmes de 44 à 54 ans nées entre 1959 et 1967, ayant fait partie à leur naissance d'une cohorte étudiant la santé de l'enfant et son développement, et dont les habitudes tabagiques des parents avaient été relevées en début de grossesse, ont été la cible, de nombreuses années plus tard, d'une étude prospective visant à détecter l'existence d'un diabète. Il a été constaté que le tabagisme des parents pendant la gestation multiplie par 2,3 le risque de développer un diabète à l'âge adulte, et ce indépendamment du poids de naissance, de l'indice de masse corporelle (IMC), de l'origine ethnique des parents, de leurs antécédents de diabète ou de leur niveau social (M.A. La Merrill et coll., J. Dev. Orig. Health Dis., juin 2015).

Une autre étude portant sur près de 35 000 participantes à la Nurses' Health Study II conclut aussi au lien entre le tabagisme du père et de la mère pendant la gestation et le risque de diabète de type 2 chez la fille. Mais dans cette analyse le diabète serait en relation avec l'IMC, c'est-à-dire avec le style de vie familial (V.W. Jaddoe et coll., Diabetes Care, nov. 2014).

On sait que le tabagisme gravidique diminue le poids du fœtus in utero, puis a tendance à l'augmenter après la naissance. On pense que la malnutrition in utero augmente la

résistance à l'insuline, l'intolérance au glucose et le stockage de réserves métaboliques après la naissance, ce qui peut conduire à l'obésité et au diabète.

Le risque de diabète gestationnel, qui survient pendant le deuxième trimestre de la grossesse et révèle parfois un diabète méconnu, est augmenté chez les femmes dont la mère ou les deux parents fumaient pendant la grossesse. Il est en rapport avec la quantité de cigarettes que la mère consommait. Par rapport aux filles des mères abstinentes pendant la grossesse, le risque relatif va de 1 pour moins de 14 cigarettes/j à 2 pour plus de 24 cigarettes/j. Le diabète gestationnel des jeunes femmes pourrait être lié à une altération des îlots pancréatiques par le tabagisme de leur mère pendant le premier trimestre de la grossesse (échantillon de plus de 15 000 grossesses de la Nurses' Mother's Cohort Study, W. Bao, Int. J. Epidemiol., févr. 2016).

Une communication au congrès annuel de la Société française du diabète (K. Maouche et coll., mars 2016) suggère que la nicotine qui circule dans la circulation fœtale se lie aux récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine et les désensibilise, ce qui pourrait affecter le développement du pancréas endocrine avant la naissance et provoquer des troubles de la régulation glucidique à l'âge adulte.

Il diminue la fertilité de la progéniture

Une étude prospective a suivi 965 femmes enceintes au Danemark, et 20 ans après, en 2008, 267 de leurs filles. Les filles ont été divisées en 3 groupes selon le niveau de leur exposition au tabac pendant le premier trimestre de la grossesse : non exposées, faiblement exposées et fortement exposées. Les filles exposées aux constituants de la cigarette avaient des premières règles plus précoces de quelques mois par rapport à la moyenne des non exposées, et des taux de testostérone plus bas. Les capacités de reproduction de la progéniture pourraient donc être programmées par le tabagisme maternel pendant la grossesse.

Une étude anatomique des organes, dont les ovaires, de 105 fœtus humains avortés au second trimestre de mères dont 56 étaient fumeuses, révèle que le tabagisme maternel élève les taux d'œstrogènes fœtaux. Le tabagisme maternel entraîne une dysrégulation du développement ovarien (P.A. Fowler et coll., Hum. Reprod., juil. 2014).

En laboratoire, 27 souris femelles ont été exposées à la fumée de cigarette et 27 non exposées, pendant 6 semaines, avant d'être mises en contact avec des souris mâles. Les souris exposées l'ont encore été pendant la gestation jusqu'au sevrage des souriceaux à 21 jours. Les mâles des portées ont été autopsiés, du 3e jour après la naissance jusqu'à l'âge adulte (98 jours). Par rapport aux souriceaux non exposés, les souriceaux mâles exposés avaient des spermatozoïdes moins nombreux, moins mobiles, souvent malformés. Leurs spermatozoïdes utilisés pour une FIV fécondaient mal les ovules, les portées étaient moins prolifiques. Les cellules souches des testicules étaient endommagées. Les noyaux avaient un taux de mutation de l'ADN mitochondrial élevé. Pour les chercheurs, l'exposition des mâles à la fumée de cigarette avant la naissance est responsable d'une baisse de leur fertilité et d'un développement testiculaire aberrant pouvant faire craindre un risque de malformations et de cancers chez leur descendance (A.P. Sobinoff et coll., Hum. Reprod., déc. 2014).

Il rend l'enfant plus sensible aux maladies infectieuses

Depuis de nombreuses années, la littérature médicale a souligné le fait que le tabagisme maternel prénatal est associé à une plus grande fréquence des infections de l'enfant, comme les bronchiolites et les infections pulmonaires. Le risque de celles-ci serait augmenté de 72 % si la mère fume, et de 29 % si c'est un autre membre de la famille qui fume. Le tabac exerce un effet direct sur les poumons et joue un rôle pro-inflammatoire et immunosuppresseur facilitant les contaminations infectieuses. Les infections ne sont pas limitées aux poumons, et on observe aussi une augmentation du risque d'otites, méningites ou entérocolites nécrosantes.

Deux études cas-contrôle de nourrissons dans leur première année ont été effectuées dans l'État de Washington aux États-Unis. L'une a porté sur la morbidité par maladie infectieuse, pulmonaire ou non, nécessitant hospitalisation, comparée à l'hospitalisation pour maladie non infectieuse (près de 50 000 cas dans chaque bras de l'étude). Elle a montré que le tabagisme pendant la grossesse est associé à un risque relatif ajusté (RR) d'hospitalisation pour maladies infectieuses de 1,52, mais de 1,69 quand on ne cible que les maladies infectieuses respiratoires. Ce RR augmente légèrement avec le nombre de cigarettes fumées/j. (RR = 1,6 pour plus de 20 cig./j.). L'effet du tabac est plus marqué pour les enfants les plus jeunes, âgés d'entre 3 et 6 mois. L'autre étude a porté sur la mortalité par maladie infectieuse (627 cas de décès par maladie infectieuse comparés à 2 730 cas d'enfants décédés de maladie non infectieuse). Là, l'effet du tabac est plus marqué pour les enfants plus jeunes, âgés de 2 à 3 mois. Il n'a pas été trouvé d'association entre le risque d'hospitalisation pour maladie infectieuse et la date du terme de la grossesse ou le poids de naissance (M.J. Metzger et coll., Pediat. Infect. Dis., janv. 2013).

On voit que le tabagisme gravidique exerce très tôt son effet néfaste sur le fœtus, que ce soit par un effet direct ou par le biais de modifications épigénétiques. Chez l'animal, la nicotine semble exercer un réel effet toxique. Pour A.C. Holloway et collaborateurs (Toxic Sci., avr. 2010), une nicotine absolument sûre n'existe pas. Mais elle n'est pas le seul élément de la fumée qui traverse la barrière placentaire et d'autres substances chimiques peuvent vraisemblablement être incriminées.





SEVRAGE DE LA FEMME ENCEINTE

Le sevrage de la femme enceinte n'est pas facile. La décision d'arrêt doit être prise rapidement, alors que l'organisme subit des bouleversements physiologiques et psychologiques importants. Pour réduire ou annuler les conséquences du tabagisme, la période optimale du sevrage doit se situer pendant le premier trimestre de la grossesse.

Les femmes enceintes fumeuses ont des envies de fumer irrésistibles (le craving) et des symptômes de sevrage plus intenses que les femmes non enceintes (I. Berlin et coll., J. Subst. Abuse Treat., avr. 2016), ce qui peut expliquer que 17,8 % des femmes françaises enceintes fumaient toujours au troisième trimestre de leur grossesse en 2010, ce qui représentait le pourcentage le plus élevé d'Europe.

25 % de femmes reprennent le tabac après l'accouchement et 74 % au bout de 6 mois, selon une méta-analyse (M. Jones et coll., Addiction, mars 2016) basée sur 27 essais cliniques d'intervention à l'arrêt du tabac, très hétérogènes, mais dont 6 études sont validées par marqueurs biologiques. Il est donc conseillé aux soignants et aux pharmaciens de délivrer des messages sur l'intérêt de l'abstinence et de combattre les allégations sur l'innocuité d'une consommation tabagique modérée et sur le retentissement possible d'un stress lié au sevrage.



Les substituts nicotiques et leurs effets

Dans l'enquête déjà citée (A. Dumas, BEH, mai 2015), un quart des fumeuses avaient utilisé un substitut nicotinique, et 2 sur 3 avaient trouvé ce traitement efficace. Les autres n'en avaient pas utilisé pour diverses raisons, dont le prix. 68 % ne savaient pas que le traitement était pris en charge partiellement, et 64 % pensaient qu'il était déconseillé pendant la grossesse.

Les substituts nicotiques sont-ils efficaces ?

Le métabolisme de la nicotine est accéléré pendant le 2^e trimestre de la grossesse, rendant la substitution moins efficace. Ivan Berlin, dans une étude multicentrique française qui a suivi 402 femmes enceintes fumant plus de 5 cigarettes/j., n'a pas constaté de différence entre le bras substitué (5,5 % de réussite sur 203 femmes) et le bras placebo (5,1 % de réussite sur 199 femmes) (BMJ, mars 2014).

Sont-ils dangereux ?

Des auteurs soulignent les dangers de l'imprégnation nicotinique pour le cerveau du fœtus, qu'elle soit due à la fumée du tabac ou aux substituts nicotiques (S. Leibowitz, J. of Neuroscience, août 2013). Chez l'animal de laboratoire, des travaux suggèrent que la nicotine seule pourrait être responsable d'effets à long terme après la naissance, comme le diabète, l'obésité, les troubles du comportement et l'altération de la fonction respiratoire (A.C. Holloway, Toxicol. Sci., avril 2010).

Ces résultats sont-ils transposables à la femme enceinte? On ne doit pas oublier que la fumée de cigarette contient plusieurs centaines de produits chimiques qui traversent le placenta, dont le CO. On peut alors considérer que les effets des traitements de substitution sont moins dangereux que ceux liés à la fumée des cigarettes, sachant que la cigarette électronique n'est pas conseillée et que la varénicline est contre-indiquée.

Tous les substituts nicotiques ont obtenu l'AMM pour la femme enceinte qui ne peut mettre fin seule à son intoxication, et les 150 premiers euros sont remboursés. Ces substituts peuvent être prescrits par les sages-femmes et les autres professionnels de santé, dont les dentistes et les kinésithérapeutes, depuis la promulgation de la loi santé 2015. En outre, les sages-femmes peuvent les prescrire à l'entourage de la femme enceinte.

Quand les utiliser ?

Le plus tôt possible, s'ils sont nécessaires, et ceci montre l'intérêt de la consultation prénatale du premier trimestre, qui permet d'aborder le problème de la consommation de tabac et d'autres produits addictifs, comme l'alcool et le cannabis. Dans certains établissements de santé, le sevrage peut être pris en charge par une sage-femme tabacologue, car plus que la délivrance de substituts nicotiques, c'est la prise en charge globale de la femme qui doit être effectuée.

Autres méthodes

Les TCC : on voit l'intérêt des thérapies comportementales et cognitives (TCC) pour aider à comprendre le mécanisme du tabagisme et mettre en place des stratégies de déprogrammation. Ce travail effectué avant la naissance de l'enfant sera d'autant plus utile que l'on constate que, dans les mois qui suivent l'accouchement, 3 femmes sur 4 ont recommencé à fumer si elles n'ont pas été suivies correctement.

L'incitation financière : à Glasgow, où toutes les femmes enceintes sont interrogées sur leur consommation de cigarettes et incitées à bénéficier des services de sevrage tabagique, le problème de l'arrêt du tabac a été traité différemment. Sur plus de 3 000 femmes enceintes, 612 ont été retenues pour un essai visant à mettre en évidence l'importance d'une incitation financière à l'arrêt. Elles étaient enceintes en moyenne de 12 semaines, d'âge moyen de 27 ans, et l'analyse du CO confirmait leur consommation de tabac fumé. Elles ont été séparées en deux groupes. Toutes ont suivi la procédure de routine consistant en un entretien d'une heure pour les éclairer sur le tabagisme et sa cessation et ont eu droit à un traitement par substituts nicotiques gratuits pendant 10 semaines. Les femmes du groupe d'intervention recevaient en plus des bons d'achat si elles s'étaient engagées à abandonner le tabac lors du premier entretien, puis lors de contrôles par mesure du CO qui confirmaient l'abstinence, la somme totale pouvant atteindre 400 livres (530 euros). Le groupe contrôle était suivi par entretiens téléphoniques. Toutes les participantes ont été revues entre la 34^e et la 38^e semaine de grossesse et interrogées sur leur consommation éventuelle et l'utilisation du traitement de substitution, et celles qui étaient absti-

nentes ont subi des prélèvements d'urine ou de salive pour doser la cotinine.

22 % de celles qui recevaient de l'argent ont réussi leur sevrage, contre 8,6 % des autres (D. Tappin et coll., BMJ, janv. 2015). Les auteurs concluent qu'une incitation financière motive les femmes enceintes à l'arrêt du tabac, même si on ne connaît pas la consommation réelle de substituts nicotiques dans chacun des groupes, et que cela représente un mode d'intervention prometteur pour l'avenir de cette catégorie de population. Fait intéressant : à 12 mois après l'accouchement, l'abstinence s'était maintenue chez 15 % des femmes du groupe d'intervention, contre 4 % du groupe contrôle.

Seize maternités françaises vont à leur tour programmer ce système de récompense. Sous la coordination d'Ivan Berlin, pharmacologue bien connu pour ses travaux sur le tabac, un dispositif d'incitation financière financé par l'INCa va être mis en place dans 16 hôpitaux. Les femmes enceintes de moins de 4 mois et demi, fumant plus de 5 cigarettes manufacturées/j. ou plus de 3 cigarettes roulées /j, recevront 20 euros en bons d'achat à chaque visite prénatale mensuelle. Un point sera fait par un tabacologue sur la consommation tabagique. Les femmes dont l'abstinence aura été authentifiée par un contrôle urinaire recevront 20 euros supplémentaires, et jusqu'à 300 euros. L'étude FISCP envisage de recruter 400 femmes pour mener à bien ce travail.

Ce système d'incitation financière à l'arrêt du tabac a déjà été utilisé dans des entreprises, et pour d'autres problèmes de santé publique comme le traitement de l'obésité.

Pour l'instant, on peut affirmer que la meilleure solution pour le sevrage tabagique de la femme enceinte est l'arrêt spontané, avec ou sans thérapie comportementale, et avec ou sans incitation financière, mais le traitement de substitution nicotique (TSN) reste moins dangereux pour le fœtus que la poursuite du tabac, même à dose réduite.

CANNABIS ET GROSSESSE

Cette problématique est la source de nombreuses incertitudes et controverses.

La première incertitude porte sur le nombre de femmes qui fument du cannabis pendant leur grossesse, 3 % à 30 % selon les auteurs. Aux États-Unis, 15 % de la population en consomme et 3 % des consommateurs sont des femmes enceintes. En France, sur les 4 millions de consommateurs, 850 000 consomment régulièrement, à savoir 10 fois au cours du mois. 8 % des femmes de 18 à 35 ans sont consommatrices régulières, et 32 % occasionnelles (Baromètre Santé 2014). On se base habituellement sur la prévalence des jeunes femmes en âge de procréer pour déduire le nombre de femmes enceintes potentiellement consommatrices. Cependant, l'Enquête nationale de périnatalité faite en France en 2010 donne des chiffres plus précis : 1 % des femmes interrogées ont admis avoir fumé du cannabis pendant leur grossesse, dont la moitié moins d'une fois/mois et 1/3 au moins 3 fois/mois. Il est probable que ces chiffres aient été sous-estimés.

La deuxième incertitude porte sur le type de consommation : avec ou sans tabac, ce dernier ajoutant ses effets à ceux du cannabis, et sur la concentration en tétrahydrocannabinol (THC) - le cannabinoïde le plus abondant du plant - concentration qui peut varier de 1 % à plus de 10 %. Beaucoup d'études sont anciennes, datant d'une époque où les concentrations en THC étaient faibles, ce qui peut expliquer les divergences sur les conséquences pathologiques de la consommation du produit.

La consommation de cette drogue jusqu'alors illicite est devenue pratique courante, acceptée socialement dans les pays développés. Aux États-Unis, elle est légalisée dans un certain nombre d'États et médicalisée. La marijuana y est prescrite pour traiter les vomissements, la perte d'appétit et le stress des premiers mois de grossesse, au point que l'AMA (American Medical Association) a émis un avertissement concernant la vente du cannabis récréatif ou médical, signalant « d'éventuels effets nocifs pendant la grossesse et l'allaitement ».

Comment la consommation de cannabis peut-elle devenir nocive pour le fœtus ?

Le THC agit sur les récepteurs cannabinoïdes de l'utérus, organe sur lequel il exerce un effet vaso-constricteur, réduisant la circulation et les apports placentaires. Lipophile et liposoluble, il traverse la barrière placentaire en quelques minutes et se fixe sur les récepteurs cannabinoïdes du placenta. Le taux de THC est le même chez la mère et dans le liquide amniotique. Le cannabis est la seule drogue qui reste stockée durablement dans l'organisme - jusqu'à un mois - exposant le fœtus de façon prolongée à ses effets, et cela d'autant plus que le sevrage du cannabis est rarement observé pen-

dant la grossesse.

Le joint, qu'il soit fumé avec ou sans tabac (comme souvent aux USA), relargue du CO dans la circulation maternelle puis fœtale. THC et CO sont responsables d'une hypoxie utérine, qui peut être à l'origine de fausses couches spontanées et d'un retard de croissance intra-utérin.

Fumer du cannabis est-il sans conséquences sur le fœtus ?

Les controverses entre les partisans du cannabis (consommateurs et associations) qui en minimisent les effets et les scientifiques qui les étudient sont nombreuses.

Le cannabis est responsable d'une hypofertilité, aussi bien chez la femme que chez l'homme.

Pendant la grossesse, le THC se fixe sur les récepteurs endocannabinoïdes du cerveau alors que s'opère la construction des communications entre synapses et axones. Le développement cérébral est perturbé. Chez l'animal de laboratoire, le THC agit négativement sur la protéine stathmine-2, ce qui se traduit par un défaut de connexion entre les neurones du cortex, siège des fonctions cognitives. Les chercheurs craignent que cela puisse entraîner des conséquences chez l'enfant ou l'adolescent (G. Tortoriello et coll., EMBO Journal, janv. 2014).

Le cannabis peut être responsable

En France en 2010 : 1 % des femmes interrogées ont admis avoir fumé du cannabis pendant leur grossesse, dont la moitié moins d'une fois/mois et 1/3 au moins 3 fois/mois. Il est probable que ces chiffres aient été sous-estimés (Enquête nationale de périnatalité).



de dystocies, et un travail difficile peut provoquer une contamination du liquide amniotique par le méconium, avec le risque d'une contamination infectieuse des poumons du bébé. Si la mère doit subir une anesthésie générale, la drogue potentialise les effets des hypnotiques et des complications cardio-vasculaires par interaction avec le système nerveux autonome ont été citées.

Le THC, liposoluble, passe dans le lait maternel, et le nourrisson allaité par une mère consommatrice régulière est hypotonique.

Un syndrome de sevrage a été décrit, même avec une consommation maternelle faible (1 joint/semaine). Il peut durer jusqu'à 30 jours et se manifeste par des tremblements, une excitation, des troubles du sommeil et une réactivité exagérée aux stimuli.

Le risque de mort subite du nourrisson est augmenté, aussi bien par la consommation de la mère que par celle du père.

Pour certains, le cannabis n'a pas d'effet tératogène, et pourtant des études ont montré une augmentation du risque de laparochisis (absence de fermeture de la paroi abdominale) et d'absence de fermeture du septum interventriculaire au niveau du cœur. Une augmentation du risque de leucémies, de tumeurs malignes cérébrales et de sarcomes

des muscles a été publiée chez l'enfant exposé.

Cependant, une méta-analyse de 24 études (C. Christ et coll., BMJ, avr. 2016) retrouve seulement un risque d'anémie chez la mère (RR : 1,36), de petit poids de l'enfant (RR : 1,77) et d'hospitalisation en service de soins intensifs multiplié par deux par rapport aux enfants non exposés à la drogue.

Les craintes portent surtout sur le risque de troubles comportementaux et cognitifs chez l'enfant dont la mère a fumé du cannabis de façon régulière pendant la grossesse, ainsi que de maladies psychiatriques à l'adolescence. Impulsivité, hyperactivité avec déficit de l'attention, retard du développement psychomoteur avec déficit d'apprentissage et échecs scolaires ont été mis en évidence chez l'enfant exposé, ainsi qu'une propension à développer une addiction au tabac, à l'alcool ou au cannabis à l'adolescence.

Pour d'autres auteurs, ces troubles peuvent être en rapport avec le jeune âge de la mère, les conditions économiques défavorables dans lesquelles elle vit, la consommation d'autres drogues comme l'alcool, le tabac ou d'autres produits illicites dont les effets se cumulent, la malnutrition et d'éventuels troubles psychiatriques présents avant la grossesse.

La Chronique du Dr Mesny n°27



Ce bulletin de santé est édité par l'association Les Droits des Non Fumeurs. Il est rédigé par le docteur Jeanne Mesny, membre du conseil d'administration de l'association.

Rédaction

Dr Jeanne Mesny

Correcteur

Jacques de Contenson

Conception graphique

Céline Fournier

Editeur

Gérard Audureau

N° ISSN : 2256-621X

Association DNF

13 rue d'Uzès

75 002 PARIS

Tel/Fax : 01 42 77 06 56

www.dnf.asso.fr

