



CONSEQUENCES RESPIRATOIRES DE L'EXPOSITION A LA FUMEE IN UTERO ET DANS LA PETITE ENFANCE

Pr Véronique HOUDOUIN
SERVICE DE PNEUMOLOGIE, ALLERGOLOGIE ET CRCM PEDIATRIQUE
CHU ROBERT DEBRE
veronique.houdouin@aphp.fr
01 40 03 36 78

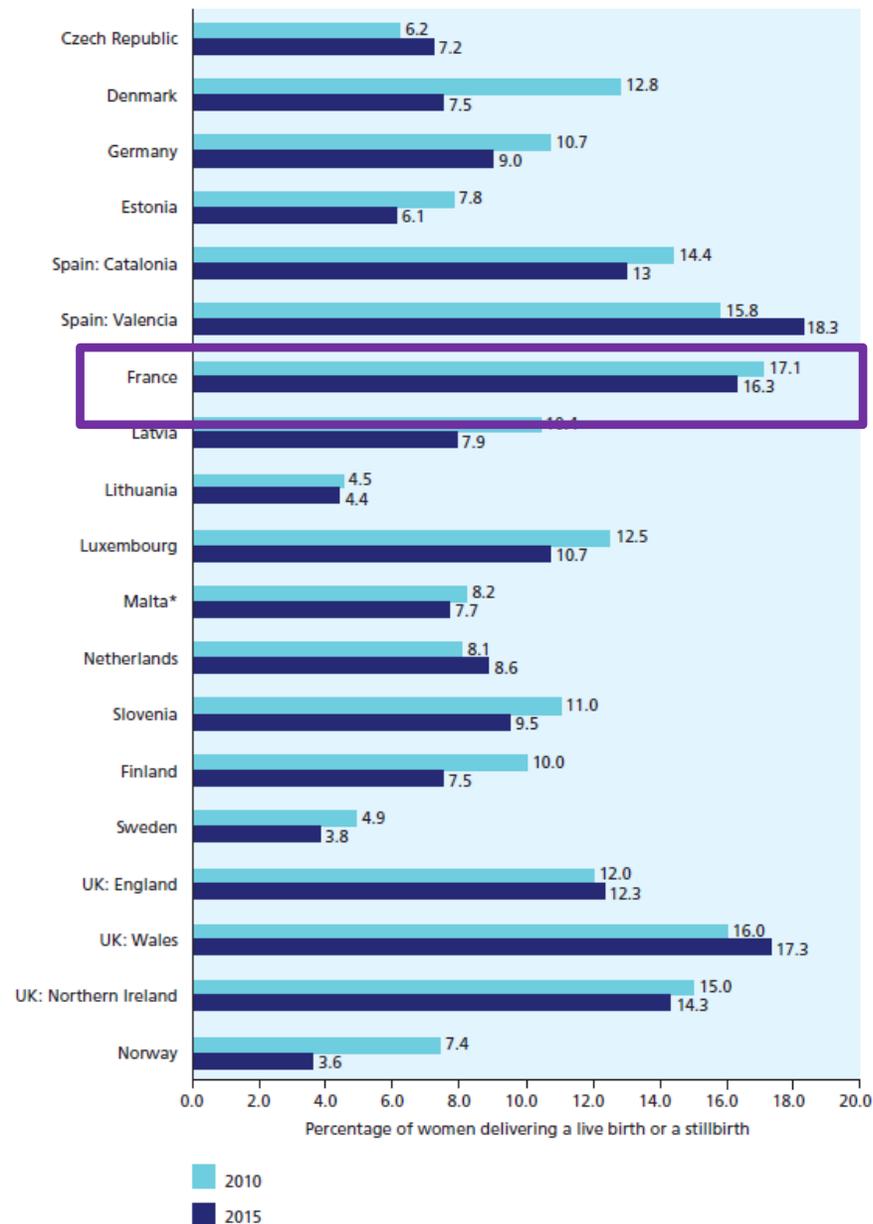
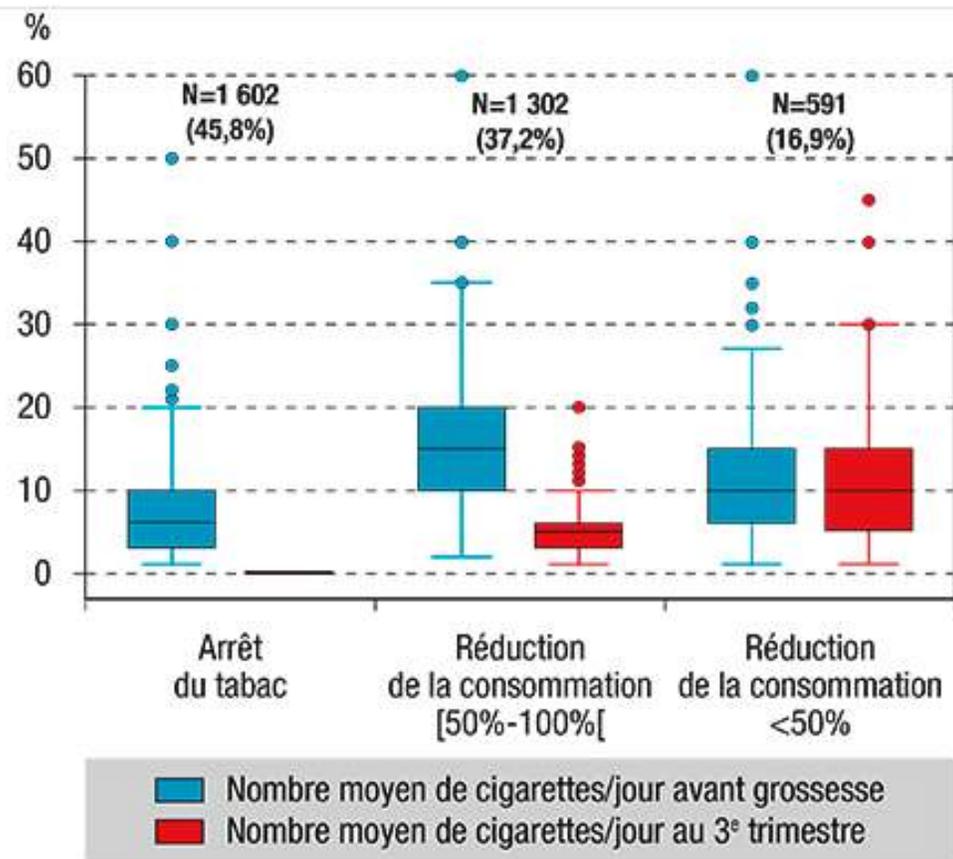




CONFLITS D'INTERETS

Aucun conflit d'intérêt pour cette présentation

TABAGISME IN UTERO



- 19^{ème} rang mondial
- 7^{ème} rang européen



TABAGISME IN UTERO

Tabagisme passif du
foetus

Difficultés
méthodologiques

- Passage des composants de la fumée du tabac dans la circulation foetale et le liquide amniotique
 - Complications obstétricales
 - **Conséquences chez l'enfant**

- Distinguer les conséquences de l'exposition in utero du tabagisme environnemental pendant l'enfance
- Prendre en compte les facteurs génétiques et environnementaux partagés entre la mère et l'enfant
- Evaluation du tabagisme in utero repose sur du déclaratif:
Par rapport au dosage de la cotinine sérique au 1^{er} trimestre de grossesse
Se = 86,4% et Sp = 99,4% (Arbuckle, Jexpo Sci Environ Epidemiol, 2018)



❖ DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES CHEZ L'ENFANT.

- FONCTION RESPIRATOIRE
 - ASTHME
- INFECTIONS RESPIRATOIRES



TABAGISME IN UTERO ET PETITE ENFANCE: FONCTION RESPIRATOIRE

Parental smoking and lung function in children: an international study

Hanns Moshammer¹, Gerard Hoek, Heike Luttmann-Gibson, Manfred A Neuberger, Temenuga Antova, Ulrike Gehring, Frantiska Hrubá, Sam Pattenden, Peter Rudnai, Hana Slachtova, Renata Zlotkowska, Tony Fletcher

- 20 000 enfants, 6-12 ans
USA-Europe
- Modifications des EFRs
 - 1% du VEMS
 - 6% DEM25

Moshammer H, AJRCCM, 2006

TABAGISME IN UTERO ET PETITE ENFANCE: FONCTION RESPIRATOIRE

Cohorte prospective 2612 enfants, USA.
Garçons: 49%

Maternal smoking	Lung function tests					
	FVC (litre)		FEV ₁ (litre)		FEF ₂₅₋₇₅ (litre/s)	
	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate	Univariate	Multivariate
First clinic visit	-0.003 (0.05)	-0.155 (0.09)	-0.062 (0.04)	-0.153 (0.08)**	-0.188 (0.07)*	-0.262 (0.13)**
6 months	0.026 (0.05)	0.157 (0.10)	-0.029 (0.04)	0.063 (0.08)	-0.144 (0.07)**	-0.071 (0.13)
5 years	0.011 (0.05)	0.005 (0.09)	-0.009 (0.04)	0.078 (0.07)	-0.042 (0.07)	0.269 (0.12)
14 years	0.008 (0.05)	-0.022 (0.08)	-0.043 (0.04)	-0.054 (0.06)	-0.144 (0.07)**	-0.125 (0.11)

Values are regression coefficients (SE).

FVC, forced vital capacity; FEF₂₅₋₇₅, forced expiratory flow between 25% and 75%; FEV₁, forced expiratory volume in 1 s

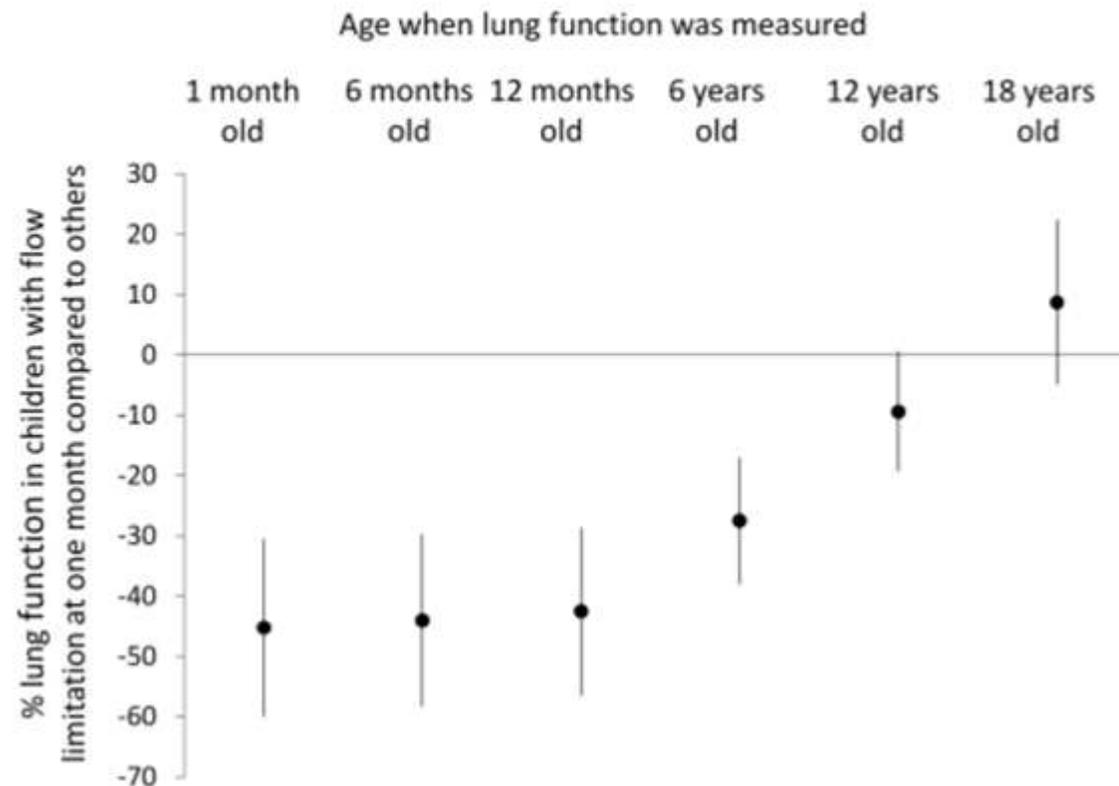
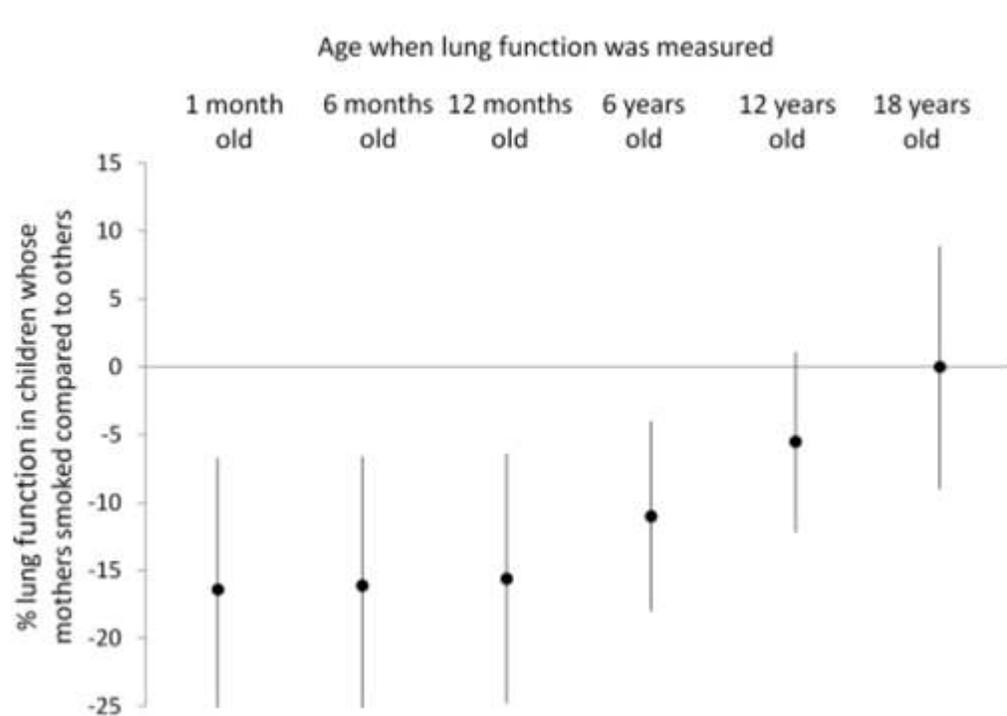
*p<0.01; **p<0.05.

M R Hayatbakhsh, Thorax 2009

TABAGISME IN UTERO ET PETITE ENFANCE: FONCTION RESPIRATOIRE

Maternal smoking during and after pregnancy	FVC (litre)	FEV ₁ (litre)	FEF ₂₅₋₇₅ (litre/s)
Adjusted for birth weight			
Never smoked	Ref	Ref	Ref
Smoked after pregnancy	0.04 (0.08)	0.06 (0.06)	0.11 (0.10)
Smoked during ± after pregnancy	0.07 (0.05)	0.001 (0.04)	-0.11 (0.07)
Adjusted for child smoking at 14 years			
Never smoked	Ref	Ref	Ref
Smoked after pregnancy	0.07 (0.08)	0.07 (0.06)	0.12 (0.11)
Smoked during ± after pregnancy	0.02 (0.05)	-0.04 (0.04)	-0.15 (0.07)*
Adjusted for history of asthma assessed at 21 years			
Never smoked	Ref	Ref	Ref
Smoked after pregnancy	0.06 (0.08)	0.07 (0.06)	0.12 (0.10)
Smoked during ± after pregnancy	0.03 (0.05)	-0.02 (0.04)	-0.11 (0.07)

TABAGISME IN UTERO ET PETITE ENFANCE: FONCTION RESPIRATOIRE

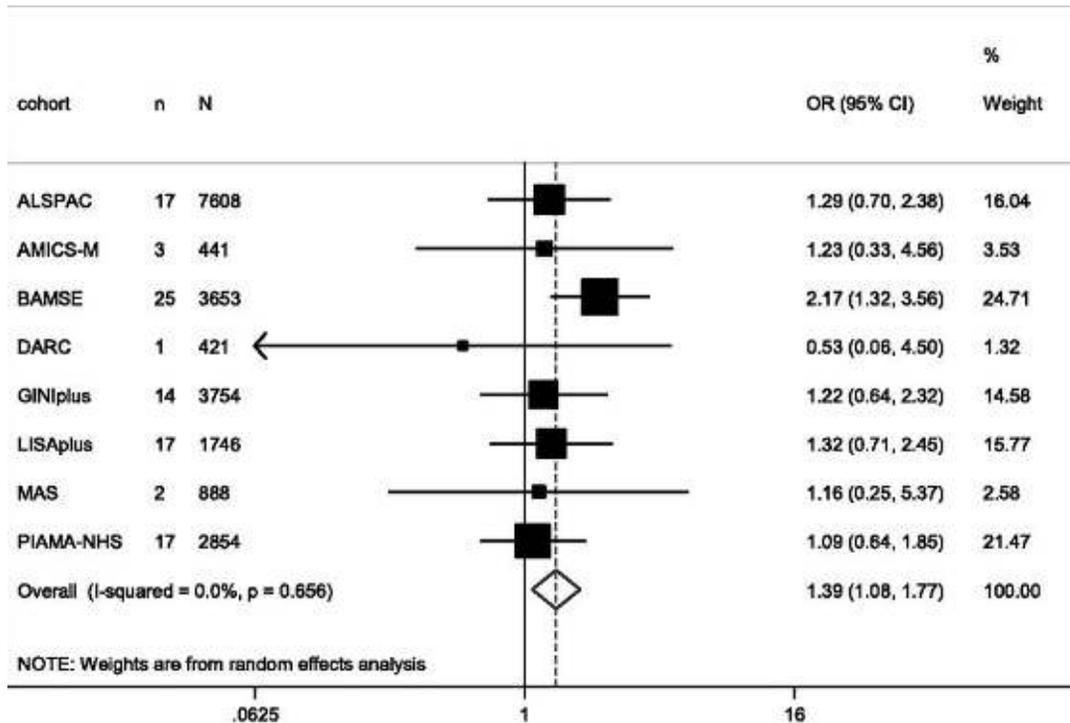


Turner S, Thorax. 2014

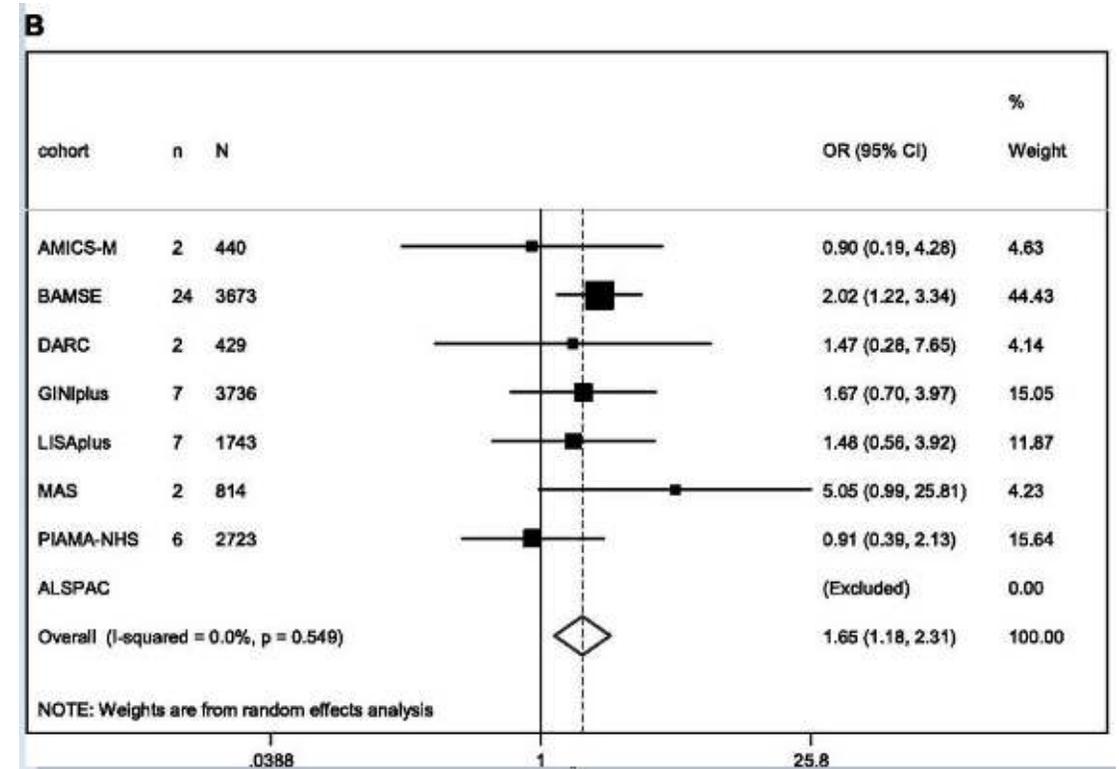
n=241
 Vmax à la CRF de 1 à 12 mois
 DEM 25-75 chez les enfants d'âge scolaire

TABAGISME IN UTERO: SYMPTOMES RESPIRATOIRES

Sibilants 1.39 (1.08-1.77)



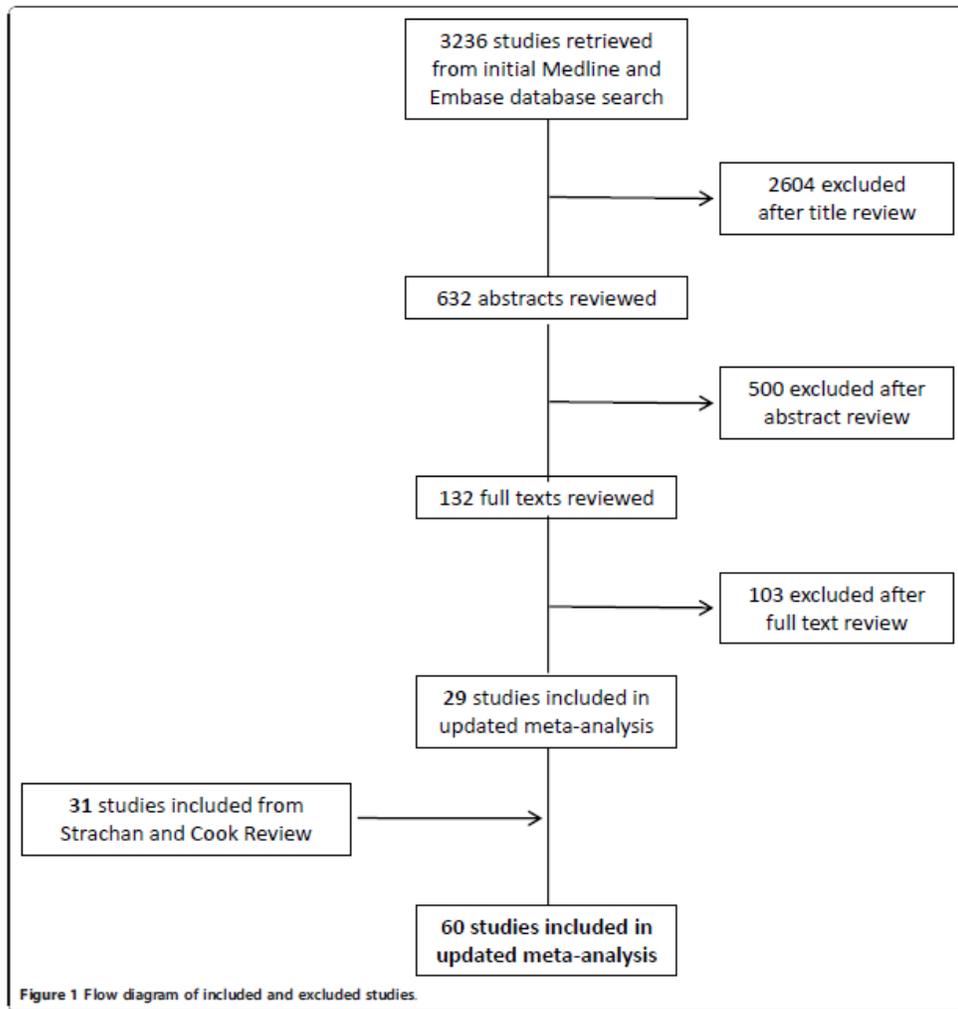
Asthme OR=1.65 (1.18-2.31)



Neuman A, Am J Respir Crit Care Med. 2012

Tabagisme exclusif pendant la grossesse
Risque dose dépendant, 1^{er} trimestre

TABAGISME IN UTERO, PETITE ENFANCE : BRONCHIOLITES



8.1.2 Bronchiolitis

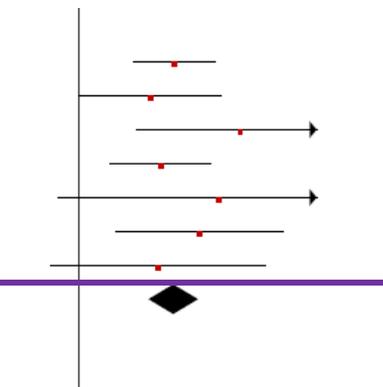
Al-Shehri 2005	2.51 [1.69, 3.73]
Anderson 1988	1.99 [1.00, 3.96]
Breese Hall 1984	4.78 [1.75, 13.01]
Chatzimichael 2007	2.20 [1.34, 3.60]
Hayes 1989	3.86 [0.81, 18.41]
McConnochie 1986	3.21 [1.42, 7.25]
Reese 1992	2.15 [0.76, 6.10]

Subtotal (95% CI) 2.51 [1.96, 3.21]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.03, df = 6 (P = 0.81); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 7.32 (P < 0.00001)

Exposition au domicile



9.1.3 Bronchiolitis

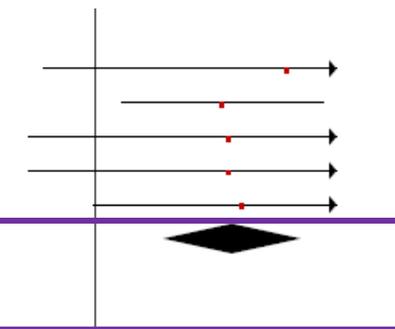
Gurkan 2000	3.60 [0.71, 18.24]
McConnochie 1986	2.33 [1.19, 4.57]
Noakes 2007	2.43 [0.64, 9.26]
Reese 1992	2.43 [0.64, 9.26]
Sims 1978	2.65 [0.99, 7.12]

Subtotal (95% CI) 2.51 [1.58, 3.97]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.25, df = 4 (P = 0.99); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.91 (P < 0.0001)

Exposition maternelle



2.1.3 Bronchiolitis

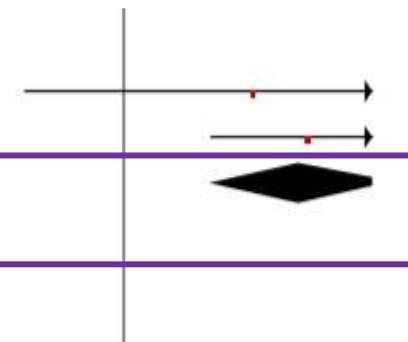
Gurkan 2000	2.31 [0.53, 10.10]
Reese 1992	3.29 [1.76, 6.14]

Subtotal (95% CI) 3.12 [1.76, 5.54]

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.19, df = 1 (P = 0.66); I² = 0%

Test for overall effect: Z = 3.88 (P = 0.0001)

Exposition 2 parents



TABAGISME IN UTERO, PETITE ENFANCE : INFECTIONS RESPIRATOIRES

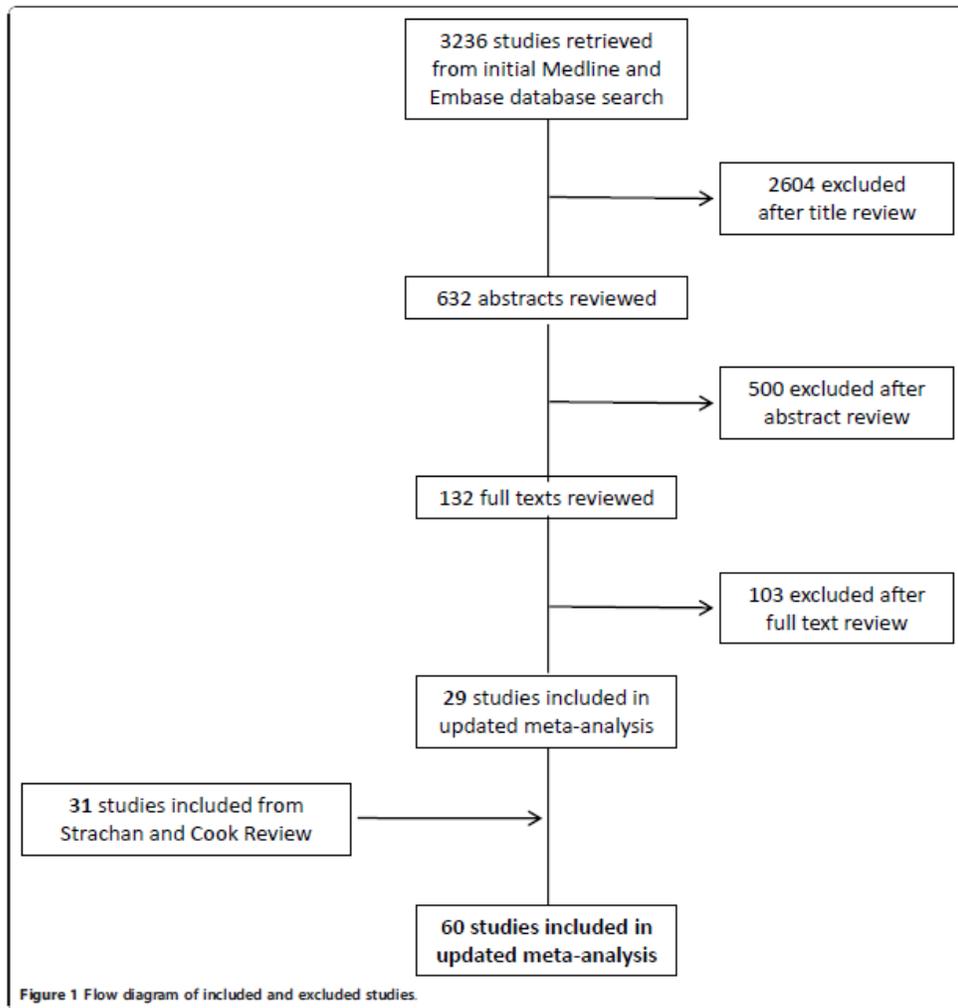


Figure 1 Flow diagram of included and excluded studies.

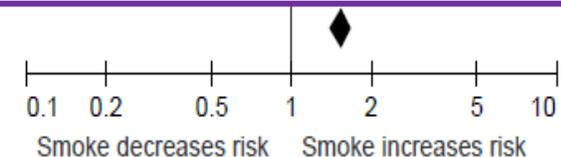
Exposition au domicile

Total (95% CI) 1.54 [1.40, 1.69]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.04$; $\text{Chi}^2 = 94.60$, $\text{df} = 36$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 62\%$

Test for overall effect: $Z = 8.85$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 29.50$, $\text{df} = 4$ ($P < 0.00001$), $I^2 = 86.4\%$



Exposition maternelle

Total (95% CI) 1.58 [1.45, 1.73]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.03$; $\text{Chi}^2 = 70.12$, $\text{df} = 30$ ($P < 0.0001$); $I^2 = 57\%$

Test for overall effect: $Z = 9.95$ ($P < 0.00001$)

Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 17.00$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.002$), $I^2 = 76.5\%$



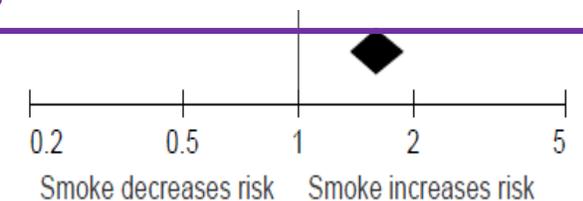
Exposition 2 parents

Total (95% CI) 1.62 [1.38, 1.89]

Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.05$; $\text{Chi}^2 = 37.02$, $\text{df} = 13$ ($P = 0.0004$); $I^2 = 65\%$

Test for overall effect: $Z = 5.95$ ($P < 0.00001$)

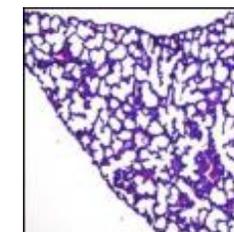
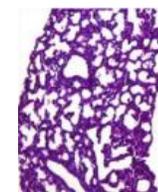
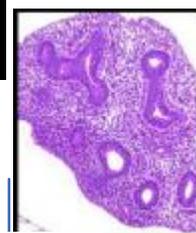
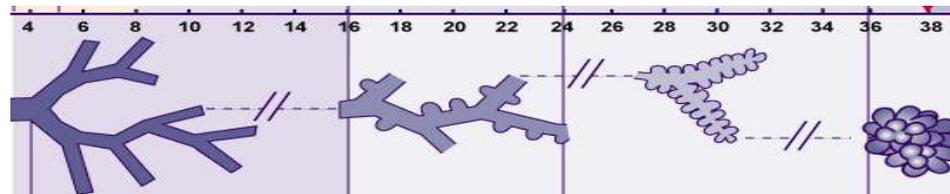
Test for subgroup differences: $\text{Chi}^2 = 26.49$, $\text{df} = 4$ ($P < 0.0001$), $I^2 = 84.9\%$



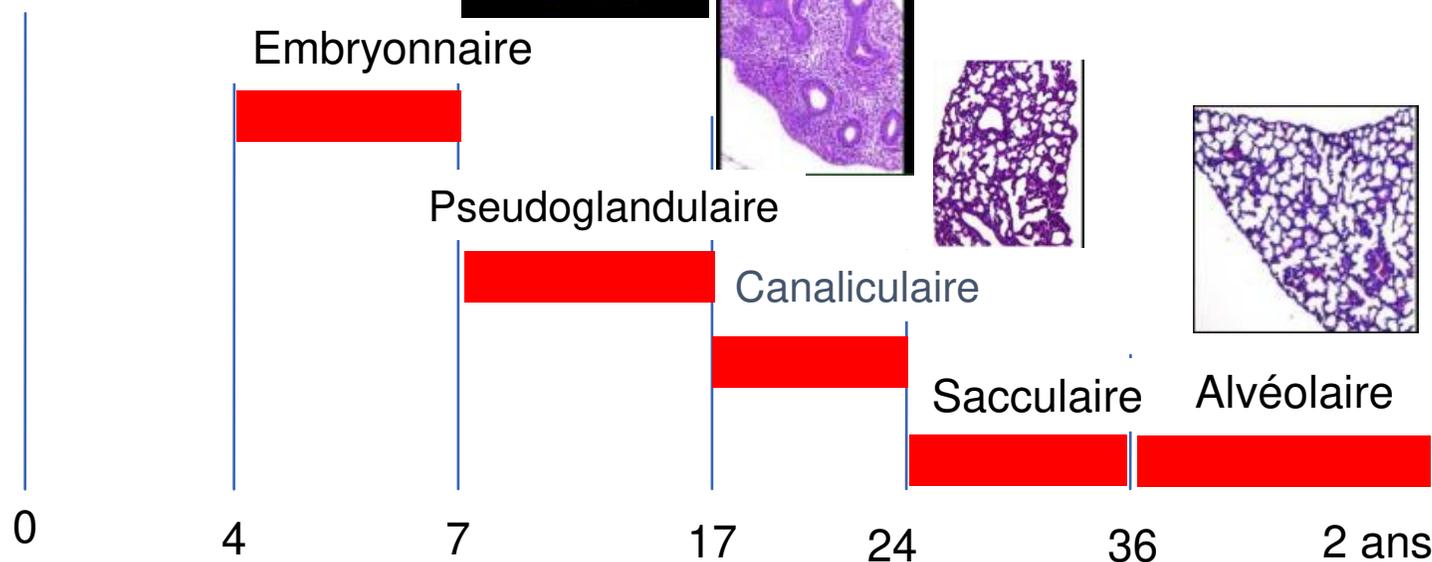


❖ **PHYSIOPATHOLOGIE.**

TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE

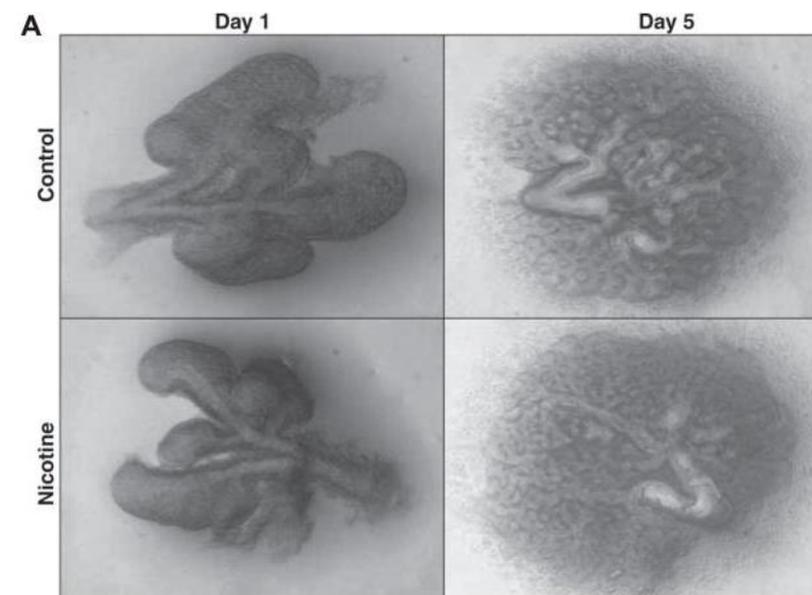
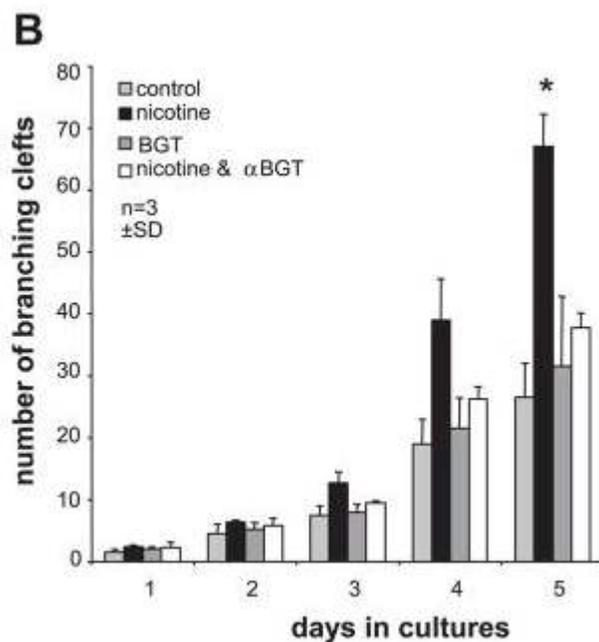
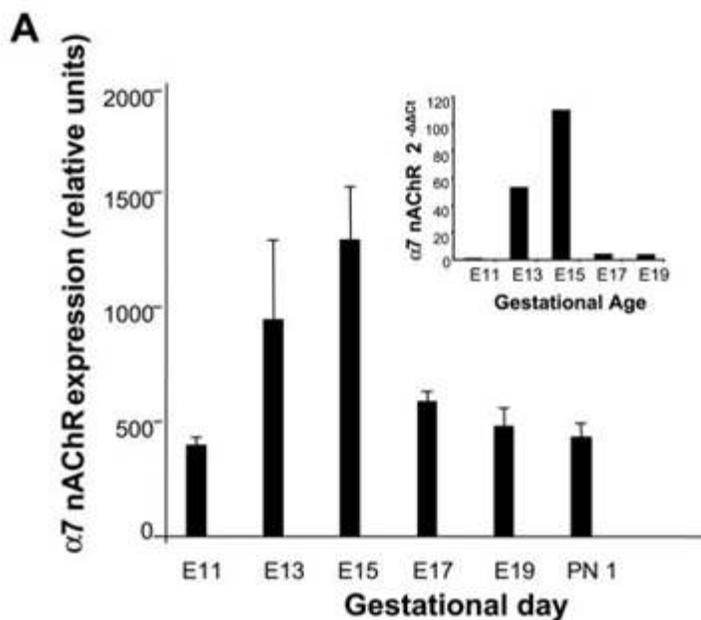


Le poumon se développe par ramifications successives du tube épithélial originel («branching morphogenesis »)



Composants chimiques de la cigarette,
Hypoxémie liée au CO, Altérations de la structure placentaire

TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE



L'exposition à la nicotine augmente le nombre de récepteurs nicotiques.
 Cette augmentation est présente dès le stade pseudo glandulaire
 Cette augmentation entraîne un plus grand nombre de ramifications, moins fonctionnelles



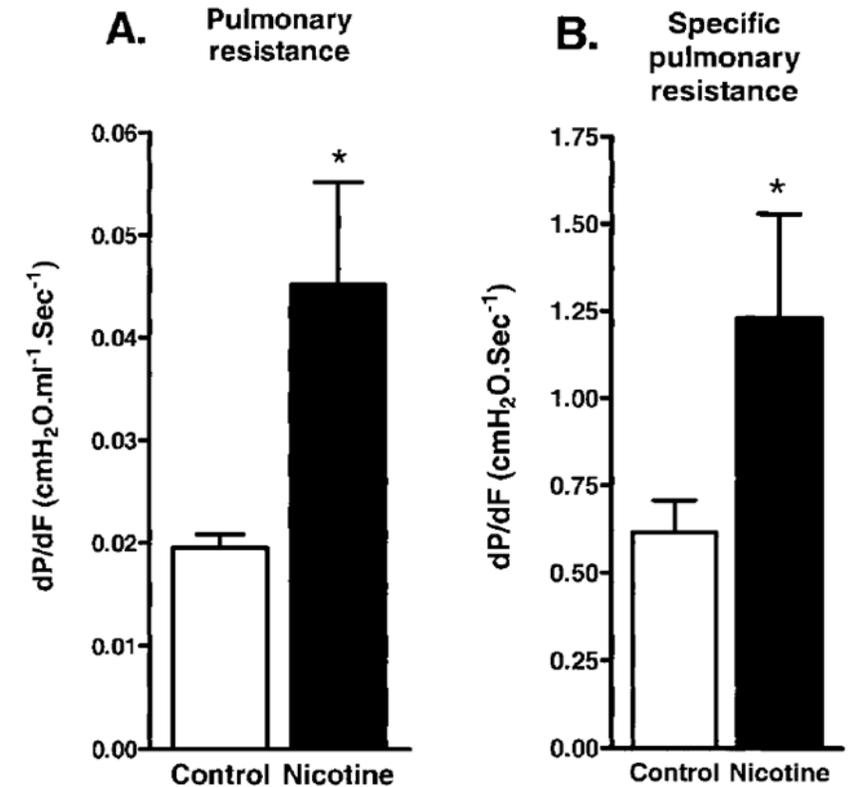
TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE

Parameter	Control	Nicotine	p Value
Mother's weight at delivery, kg	7.1 ± 0.38 (6.1–8.1)	7.57 ± 0.56 (6.2–8.9)	NS
Body weight, g	436.8 ± 11 (409.8–463.8)	423 ± 6.3 (407.7–438.3)	NS
Crown–rump length, cm	18.67 ± 0.42 (17.64–19.7)	17.96 ± 0.5 (16.73–19.18)	NS
Lung weight, g	6.95 ± 0.21 (6.44–7.45)	5.78 ± 0.46 (4.66–6.9)	0.02
Fixed lung volume, ml	31.75 ± 0.61 (30.2–33.24)	27.4 ± 0.86 (25.28–29.5)	0.001
Lung weight/100 g body weight, g	1.597 ± 0.062 (1.446–1.747)	1.365 ± 0.1 (1.12–1.61)	0.036
Lung volume/100 g body weight, ml	7.3 ± 0.25 (6.7–7.89)	6.47 ± 0.14 (6.13–6.82)	0.006

Armanjatinder, Am. J. Respir Crit Care Med. 2001

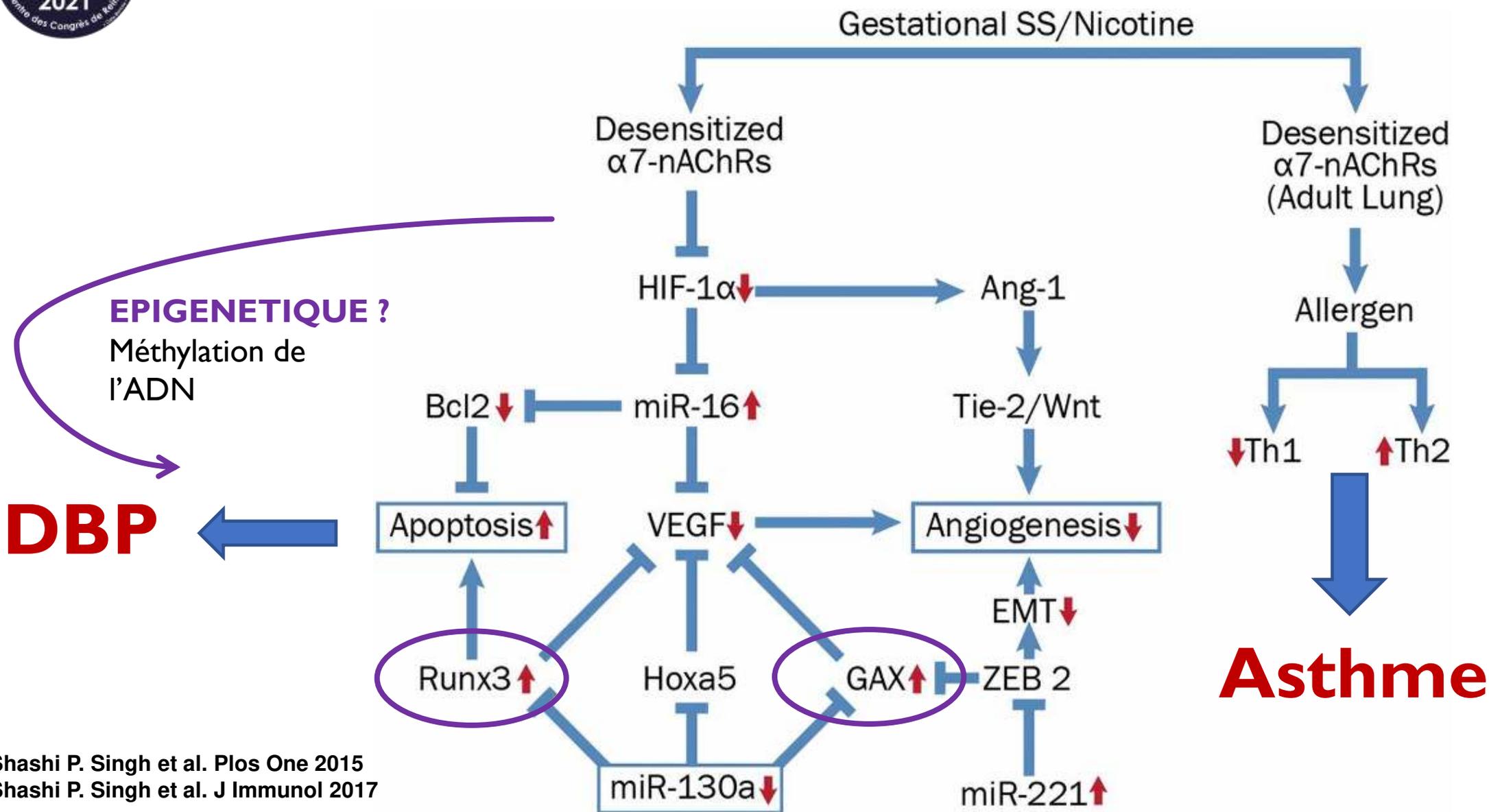
TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES SUR LE DÉVELOPPEMENT PULMONAIRE

Parameter	Control	Nicotine	p Value
PFEF, ml/s	129.74 ± 13.45 (86.93–172.56)	102.67 ± 13.81 (64.32–141.1)	NS
FEF _{25%–75%} , ml/s	110.5 ± 11.5 (73.89–147.11)	78.8 ± 11.77 (46.12–111.49)	0.05
FEF _{25%} , ml/s	128.11 ± 13.39 (85.51–170.72)	97.33 ± 13.75 (59.13–135.51)	NS
FEF _{50%} , ml/s	115.33 ± 12.45 (75.7–154.96)	83.66 ± 12.81 (48.1–119.23)	NS
FEF _{75%} , ml/s	80.37 ± 7.53 (56.4–104.35)	60.64 ± 11.71 (28.12–93.15)	NS
FEF _{90%} , ml/s	35.7 ± 4.68 (20.86–50.64)	32 ± 7.32 (11.67–52.32)	NS
PEF/FEV _{PEF} , ml/s/ml	22.93 ± 2.23 (15.82–30.03)	30.82 ± 6.4 (13.05–48.59)	NS
Te-FEF, s	1.185 ± 0.19 (0.578–1.79)	1.384 ± 0.37 (0.346–2.421)	NS



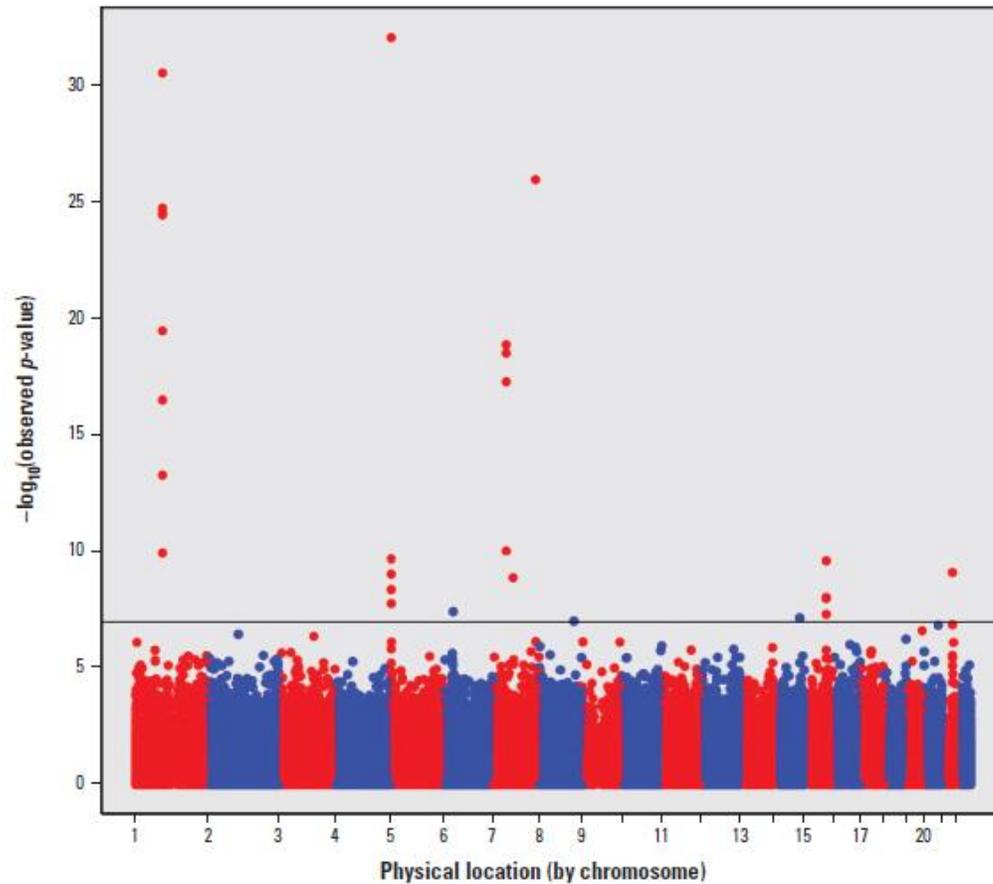
Armanjatinder, Am. J. Respir Crit Care Med. 2001

TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES MOLECULAIRES



Shashi P. Singh et al. Plos One 2015
Shashi P. Singh et al. J Immunol 2017

TABAGISME IN UTERO ET MODULATION EPIGÉNÉTIQUE



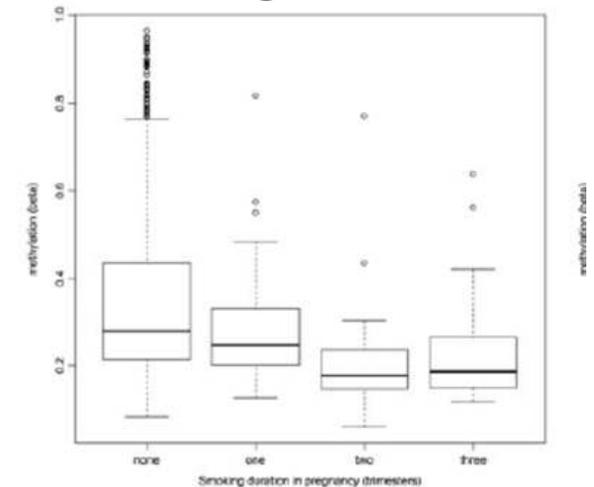
- Association significative ($p < 10^{-6}$) entre cotinine sérique et méthylation de 26 régions CpGs dans 10 gènes
- Association entre degré de méthylation et le taux de cotinine sérique

TABAGISME IN UTERO ET MODULATION EPIGÉNÉTIQUE

Chr ^a	Gene	Distance to gene ^b	CpG	Position ^c	Unadjusted			Adjusted ^f			Rank ^g	Median methylation by cotinine category ^h			
					Coef ^d	SE ^e	p-Value	Coef	SE	p-Value		Undetectable	Low	Medium	High
1	<i>GFI1</i>	3688	cg10399789	92945668	-0.07	0.01	4.08E-13	-0.065	0.010	1.10E-10	14	0.759	0.755	0.727	0.716
1	<i>GFI1</i>			2	-0.111	0.012	2.26E-20	-0.106	0.013	2.96E-17	11	0.730	0.733	0.669	0.654
1	<i>GFI1</i>			7	-0.112	0.013	1.34E-18	-0.106	0.014	5.02E-14	12	0.801	0.800	0.754	0.733
1	<i>GFI1</i>			0	-0.28	0.024	2.42E-30	-0.271	0.026	3.30E-25	6	0.877	0.875	0.771	0.738
1	<i>GFI1</i>			5	-0.182	0.016	2.29E-30	-0.176	0.017	1.70E-25	4	0.731	0.732	0.627	0.605
1	<i>GFI1</i>			5	-0.243	0.024	6.43E-24	-0.238	0.026	3.16E-20	7	0.921	0.923	0.856	0.841
1	<i>GFI1</i>			8	-0.196	0.015	1.05E-38	-0.188	0.016	2.68E-31	2	0.708	0.707	0.580	0.564
1	<i>GFI1</i>	1395	cg14179389	92947961	-0.184	0.017	5.38E-28	-0.181	0.017	2.63E-25	5	0.242	0.246	0.154	0.158
5	<i>AHRR</i>	19617	cg23067299	323907	0.075	0.012	4.21E-10	0.072	0.012	4.12E-09	20	0.789	0.789	0.813	0.837
5	<i>AHRR</i>	64157	cg03991871	368447	-0.057	0.008	2.04E-11	-0.054	0.009	1.99E-10	15	0.841	0.839	0.820	0.818
5	<i>AHRR</i>	69088	cg05575921	373378	-0.202	0.015	2.85E-39	-0.198	0.017	8.03E-33	1	0.883	0.874	0.829	0.784
5	<i>AHRR</i>	95070	cg21161138	399360	-0.045	0.007	1.52E-11	-0.043	0.007	8.91E-10	18	0.718	0.715	0.701	0.679
6	<i>HLA-DPB2</i>	11549	cg11715943	33091841	-0.053	0.009	1.00E-08	-0.054	0.010	3.63E-08	23	0.842	0.833	0.824	0.820
7	<i>MYO1G</i>	16417	cg19089201	45002287	0.083	0.013	3.22E-10	0.088	0.014	9.13E-11	13	0.925	0.926	0.932	0.944
7	<i>MYO1G</i>	16218	cg22132788	45002486	0.18	0.021	1.98E-18	0.184	0.021	4.82E-18	10	0.932	0.935	0.951	0.966
7	<i>MYO1G</i>	15968	cg04180046	45002736	0.073	0.008	8.76E-20	0.076	0.008	2.85E-19	9	0.441	0.446	0.484	0.508
7	<i>MYO1G</i>	15785	cg12803068	45002919	0.145	0.016	8.51E-19	0.149	0.016	1.25E-19	8	0.713	0.721	0.774	0.813
7	<i>ENSG00000225718</i>	198306	cg04598670	68697651	-0.063	0.009	1.29E-11	-0.061	0.010	1.27E-09	19	0.623	0.607	0.597	0.574
7	<i>CNTNAP2</i>	854	cg25949550	145814306	-0.075	0.007	4.15E-30	-0.073	0.007	1.02E-26	3	0.113	0.109	0.097	0.092
8	<i>EXT1</i>	-33821	cg03346806	119157879	-0.038	0.007	3.08E-08	-0.039	0.007	9.34E-08	26	0.801	0.795	0.793	0.779
14	<i>TTC7B</i>	274756	cg18655025	91008005	-0.041	0.007	2.07E-08	-0.042	0.008	6.76E-08	25	0.854	0.847	0.841	0.836
15	<i>CYP1A1</i>	-1266	cg05549655	75019143	0.064	0.01	2.96E-10	0.065	0.010	2.38E-10	16	0.189	0.188	0.221	0.226
15	<i>CYP1A1</i>	-1374	cg22549041	75019251	0.096	0.016	4.52E-09	0.098	0.017	8.88E-09	21	0.385	0.379	0.414	0.475
15	<i>CYP1A1</i>	-1406	cg11924019	75019283	0.044	0.008	2.62E-08	0.044	0.008	4.78E-08	24	0.434	0.430	0.457	0.475
15	<i>CYP1A1</i>	-1425	cg18092474	75019302	0.066	0.012	1.10E-08	0.068	0.012	9.95E-09	22	0.510	0.504	0.549	0.573
21	<i>RUNX1</i>	1746	cg12477880	36259241	0.159	0.026	1.02E-09	0.163	0.026	7.55E-10	17	0.088	0.102	0.110	0.158

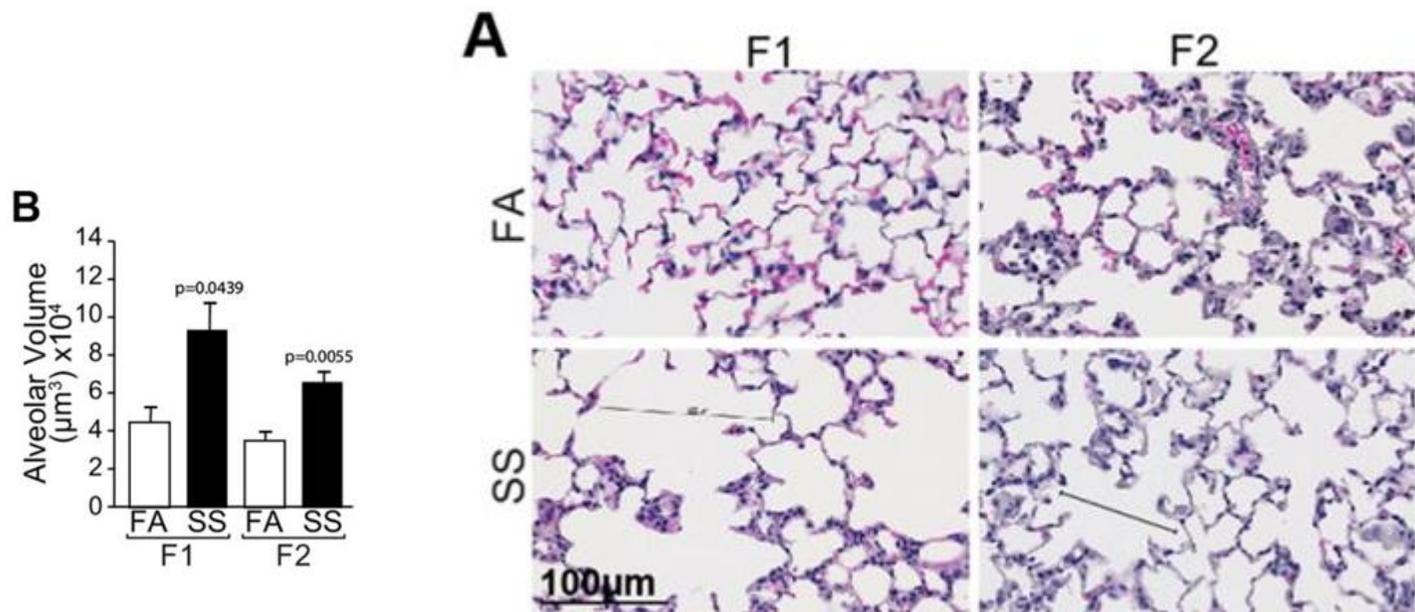
- développement
- de l' hématopoïèse
 - des cellules neuroendocrines (Epithélium bronchique)
 - Branching
 - Angiogénese
 - Apoptose

GFI1 (cg09935388)

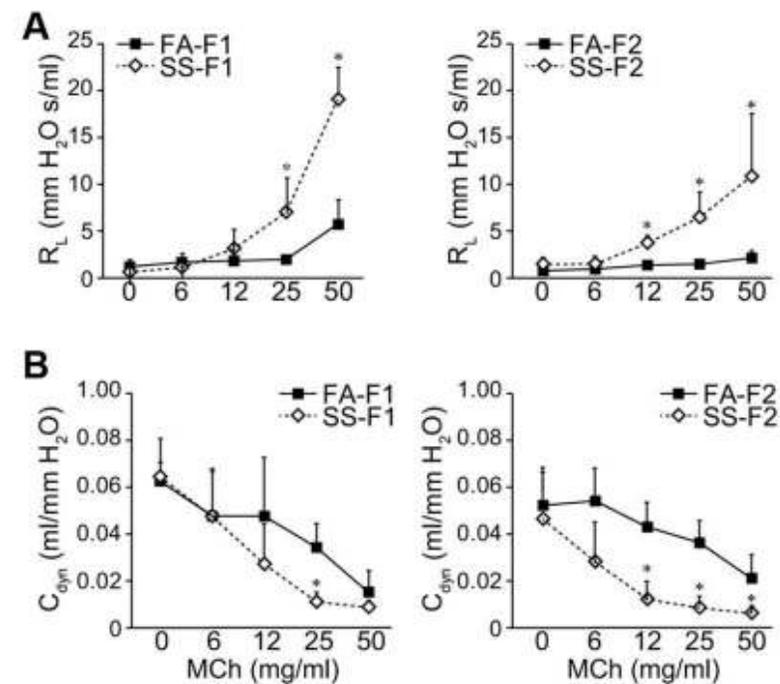


Joubert, Environmental Health Perspectives, 2012
 Richmond, Human Molecular Genetics, 2015

TABAGISME IN UTERO: CONSÉQUENCES TRANS GENERATIONNELLE



Augmentation de l'espace alvéolaire



Test à la Métacholine

CONCLUSIONS : RAPPORT D'EXPERTS



PARI(S) SANTÉ FEMMES



Rapport d'Experts et Recommandations sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse

Recommandations CNGOF

Grangé Gilles, Paris
Berlin Ivan, Paris, Lausanne
Bretelle Florence, Marseille
Legendre Guillaume, Angers







Auteurs :

Grangé Gilles, Paris
Berlin Ivan, Paris Lausanne
Bretelle Florence, Marseille
Berveiller Paul, Poissy
Blanc Julie, Marseille
DiGuisto Caroline, Tours
Dochez Vincent, Nantes
Garabedian Charles, Lille
Guerby Paul, Toulouse
Koch Antoine, Strasbourg
Le Lous Maela, Rennes
Perdriolle-Galet Estelle, Nancy
Peyronnet Violaine, Colombes
Rault Emmanuel, Lyon
Torchin Heloise, Paris
Legendre Guillaume, Angers

Groupe de travail :

Le Faou Anne-Laurence
Cathy Meier SF
Siat Dominique
Peyret Emmanuelle
Fleury Sébastien
Artzner France
Guyard-Boileau Béatrice
Roelens Ingele
Bonnet Nicolas
Houdouin Véronique
Tessier Véronique
Hammou Yamina

Participation à la relecture de certains chapitres :

M. Adler (tabacologue, CHU, Clamart)
R. Andier (Santé publique France)
H.J. Aubin (psychiatre, CHU, Villejuif)
F. Aubourg (tabacologue, CHU, Paris)
C. Bernard (sage-femme, CH, Bastia)
R. Béranger (sage-femme, CHU, Brest)
P. Blanc-Petitjean (sage-femme, CHU, Colombes)
F. Bottet (tabacologue, CHU, Caen)
N. Bornsstein (médecin généraliste, libéral, Evry)
T. Brillac (médecin généraliste, DUMG, Toulouse)
T. Cardoso (Santé publique France)
C. Clair (médecin généraliste, Unisanté, Lausanne)
E. Clouqueur (gynécologue-obstétricien, CHU, Lille)
S. Coscas (addictologue, CHU, Villejuif)
C. Dauvoil (Mutualité Française Centre-Val de Loire)
B. David (médecin généraliste, CHU, Lyon)
E. Dautzenberg (sage-femme tabacologue, CH, Le Chesnay)
V. Demiguel (Santé publique France)
A. Deschildre (pédiatre, CHU, Lille)
J.C. Dubus (pédiatre, CHU, Marseille)
M. Flori (médecin généraliste, université Lyon-1, Lyon)
A. Freyres (médecin généraliste, DUMG, Toulouse)
A. Heneau (pédiatre, CHU, Paris)
M. Melchior (épidémiologiste, Inserm, Paris)
A. Le Masne (Santé publique France)
J.P. Le Meaux (gynécologue-obstétricien, libéral, Bordeaux)
C. Marcais-Éspiand (sage-femme tabacologue, CHU, Montpellier)
J.B. de Moeüs (gynécologue-obstétricien, CH, Moulins-Yzeure)
C. Monard (sage-femme tabacologue, CHU, Nantes)
B. Mullin (pédiatre, CHRU, Besançon)
V. Nguyen Thanh (Santé publique France)
N. Ragnault (Santé publique France)
N. Sannès (gynécologue-obstétricien, CHU, Strasbourg)
R. Shojai (gynécologue-obstétricien, libéral, Aix-en-Provence)
L. Valentin (sage-femme addictologue, CHU, Paris)
C. Vannimenes-Hayem (tabacologue, CHU, Lille)
I. Varescon (psychologue, université Paris-Descartes, Paris)
C. Vayssièrre (gynécologue-obstétricien, CHU, Toulouse)
F. Venditteili (gynécologue-obstétricien, CHU, Clermont-Ferrand)
N. Wirth (tabacologue, CHU, Nancy)

Conséquences respiratoires Tabagisme *pendant* la grossesse

Physiopathologie

- Modifications de la structure et du métabolisme du poumon en développement?
- Impact modulé par facteurs de susceptibilité génétiques / épigénétiques?

Lien avec le tabagisme

- ↘ **Fonction respiratoire dès la naissance (NP2)**
 - Effet semblant persister jusqu'à l'âge adulte
- ↗ **Infections respiratoires basses dans les premières années de vie (NP2)**
- ↗ **Asthme / symptômes respiratoires dans l'enfance (NP2)**



MERCI DE VOTRE ATTENTION

Véronique HOUDOUIN
01 40 03 36 78
veronique.houdouin@aphp.fr