



**HAL**  
open science

**Analyse de l'effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur l'hospitalisation de nourrissons de moins de 2 ans pour dyspnée sifflante, au CHU de Bordeaux**  
Cyrielle Collet

► **To cite this version:**

Cyrielle Collet. Analyse de l'effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur l'hospitalisation de nourrissons de moins de 2 ans pour dyspnée sifflante, au CHU de Bordeaux. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01804585

**HAL Id: dumas-01804585**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01804585>**

Submitted on 31 May 2018

**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 Bordeaux

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2018

N° 3019

Thèse pour l'obtention du  
DIPLOME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par Cyrielle Collet  
Née le 5 septembre 1988, à Bruges (France,33)

Le 20 mars 2018

**Analyse de l'effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal  
sur l'hospitalisation de nourrissons de moins de 2 ans  
pour dyspnée sifflante, au CHU de Bordeaux**

Directeur de thèse :

Docteur Stéphane DEBELLEIX

Jury :

Professeur Michael FAYON, Président du Jury  
Professeur Thierry LAMIREAU, Rapporteur  
Professeur Loïc SENTILHES  
Docteur Pascale KANDEL

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	7
A. L'asthme préscolaire .....	8
1. Evolution de la définition .....	8
2. Physiopathologie et phénotypes .....	9
3. Epidémiologie.....	13
a. Asthme préscolaire .....	13
b. Hospitalisations et recours aux soins.....	14
4. Facteurs de risque d'asthme préscolaire .....	17
B. Tabagisme passif anténatal, généralités.....	18
1. Les différents types de tabagisme passif.....	18
2. Effets généraux du tabagisme passif anténatal .....	18
3. Tabagisme des femmes enceintes .....	20
a. Epidémiologie.....	20
b. Perception des risques .....	21
c. Marqueurs d'exposition et outils de mesure du tabagisme anténatal .....	22
c1. Nicotine et Cotinine.....	22
c2. Le Monoxyde de Carbone .....	22
c3. Autres .....	22
C. Influence du tabagisme passif anténatal sur le risque de développement de l'asthme, de la physiopathologie à la clinique.....	23
1. Mécanismes physiopathologiques.....	23
a. Récepteurs nicotiniques.....	23
b. Mécanismes inflammatoires et immunologiques .....	24
c. Mécanismes génétiques et épigénétiques .....	25
2. Conséquences sur la fonction respiratoire .....	25
3. Conséquences sur les symptômes respiratoires de l'enfant .....	26
MATERIEL ET METHODES .....	28
A. Population.....	28
1. Critères d'inclusion.....	28
2. Critères d'exclusion .....	28
B. Recueil de données .....	28
C. Questionnaire.....	29
D. Définition des critères de jugement.....	29
1. Le critère de jugement principal .....	29
2. Les critères secondaires .....	29
E. Analyse statistique .....	30
F. Ethique .....	30
RESULTATS .....	31
A. Description de la population.....	31

B. Description de l'exposition au tabagisme passif.....	32
C. Critère de jugement principal .....	34
D. Critères secondaires.....	37
DISCUSSION .....	38
Population.....	38
Analyse descriptive du tabagisme passif.....	38
Objectif principal.....	39
Objectifs secondaires.....	40
Points forts.....	40
Biais et limites .....	40
Impact pour la santé et la pratique, nouvelles questions .....	41
CONCLUSION .....	44
ANNEXES .....	45
Annexe 1 : Questionnaire .....	45
Annexe 2 : Composition du tabac et courants de fumée .....	46
BIBLIOGRAPHIE .....	47

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents .....	9
Figure 2 : Physiopathologie de l'asthme .....	9
Figure 3 : Asthme du nourrisson, profil évolutif. Prévalence du wheezing selon les 3 phénotypes .....	10
Figure 4 : Représentation des 3 clusters selon le pourcentage de facteurs déclenchants multifactoriels de sifflements, de sévérité et d'atopie .....	11
Figure 5 : Algorithme de prédiction d'un asthme .....	12
Figure 6 : Score PIAMA .....	12
Figure 7 : Asthme préscolaire, définition et prévalence.....	13
Figure 8 : Comparaison de prévalence de wheezing chez les nourrissons de moins de 1 an, Europe et Amérique Latine.....	13
Figure 9 : Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine, données InVS, 21 janvier 2013.....	14
Figure 10 : Taux d'hospitalisation pour asthme par classe d'âge et sexe, France, 2007.....	14
Figure 11 : Taux annuels standardisés d'hospitalisation pour asthme chez les enfants de moins de 15 ans de 2000 à 2015. ....	15
Figure 12 : Répartition par tranches d'âge des hospitalisations pour asthme en pédiatrie au CHU de Bordeaux de 2005 à 2016. ....	16
Figure 13 : Association entre facteurs de risque et asthme de l'enfant .....	17
Figure 14: Relation effet dose entre le nombre de cigarettes et poids de naissance.....	19
Figure 15 : Consommation de tabac chez les femmes enceintes en France, en 2003 et 2010.....	20
Figure 16 : Evolution de la prévalence du tabagisme anténatal de 1993 à 2013.....	21
Figure 17 : Expression de protéines de collagène de type 1, coupes de voies aériennes de fœtus de singes, comparaison sans et avec exposition à la nicotine en anténatal .....	24
Figure 18 : Modifications de profils et de phénotypes de cellules immunitaires secondaires à l'exposition de nicotine anténatale. ....	25
Figure 19 : Comparaison entre le TPAN et TPPN maternel, effet dose sur le risque de bronchites et sur le taux d'admission pour infections respiratoires basses chez des enfants de 0 à 5 ans.....	26
Figure 20 : Risque de sifflements thoraciques et d'asthme chez l'enfant selon le type d'exposition au tabagisme passif .....	27
Figure 21 : Diagramme de flux .....	31
Figure 22 : Répartition et quantification de l'exposition au TPAN .....	33
Figure 23 : Durée d'hospitalisation/âge selon l'exposition au TPAN.....	34
Figure 24 : Description des durées d'hospitalisation/âge selon la quantification du tabagisme et selon le type d'exposition, diagramme.....	35
Figure 25 : Corrélation linéaire entre la durée d'hospitalisation/âge en fonction du nombre de cigarettes consommées déclarées pendant la grossesse.....	36
Figure 26 : Les différents composants d'une cigarette.....	46
Figure 27 : Les différents courants de fumée de cigarette .....	46

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population.....	31
Tableau 2 : Description de l'exposition au tabagisme passif anténatal, passif des femmes enceintes, postnatal, comportement des femmes enceintes (sevrage ou réduction de consommation), mesure du CO, perception de l'aide au sevrage et de la prévention selon l'exposition au TPAN.....	32
Tableau 3 : Description des durées d'hospitalisation selon la quantification du tabagisme et du type d'exposition.....	34
Tableau 4 : Analyse d'association multivariée ajustée sur les facteurs de confusion : durée d'hospitalisation rapportée à l'âge et exposition au TPAN.....	36
Tableau 5 : Critères secondaires selon la quantification du TPAN.....	37

## LISTE DES ABREVIATIONS

API :	Asthma Predictive Index = Index de Prédiction de l'Asthme
CSI :	Corticoïdes Stéroïdes Inhalés
CRF	Capacité Résiduelle fonctionnelle
CO	Monoxyde de Carbone
HbCO :	Carboxyhémoglobine
IRDES	Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé
ISAAC :	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
ISPED :	Institut de Santé Publique, d'Epidémiologie et de Développement
PIAMA:	Prevention and Incidence of Asthma and Mite allergy
PNN :	Polynucléaires neutrophiles
RCIU :	Retard de croissance intra-utérin
SA :	Semaines d'aménorrhée
TBIU :	Tabagisme in utero
TP :	Tabagisme passif
TPAN :	Tabagisme passif anténatal
TPPN :	Tabagisme passif postnatal
VA :	Voies aériennes
UCAIM :	Unité de Coordination et d'Analyse de l'Information Médicale
VmaxCRF	Débit expiratoire maximal mesuré à la capacité résiduelle fonctionnelle
VEMS	Volume Expiré Maximale en 1 seconde
$\alpha 7$ nAChR :	Sous unité alpha 7 du récepteur cholinergique nicotinique

## REMERCIEMENTS

*Un grand merci à l'ensemble du jury,*

**A mon directeur de thèse, Stéphane Debelleix**, d'avoir accepté d'encadrer ce travail, d'avoir fait preuve de disponibilité, et de m'avoir encouragée à m'engager dans la voie de la pneumo-pédiatrie.

**Au président du Jury, le Professeur Michael Fayon**, pour sa patience, sa sérénité ; pour le partage de ses connaissances avec passion, ses combats acharnés et notamment celui contre le tabagisme passif, qui a contribué à l'origine de ce travail.

**A Monsieur le Professeur Thierry Lamireau**, d'avoir accepté d'évaluer ce travail, je tiens à lui exprimer mon estime et mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Sentilhes Loïc et à Madame le Docteur Kandel Pascale**, merci d'avoir accepté de juger ce travail, d'amener un œil "adulte " qui apportera beaucoup à cette présentation.

Un grand merci aux équipes que j'ai rencontrées ...

Un grand merci à mes proches ...

Aux petits patients ...

Et à tous ceux que je n'ai pas cités, et avec qui le bout de chemin fut agréable et enrichissant !

# **Analyse de l'effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur l'hospitalisation de nourrissons de moins de 2 ans pour dyspnée sifflante, au CHU de Bordeaux**

## **INTRODUCTION**

L'asthme du nourrisson qu'il convient désormais d'appeler "wheezing", "sifflements" ou asthme préscolaire est une maladie multifactorielle dont l'expression est dépendante de l'environnement, et dont la fréquence d'hospitalisation ne cesse d'augmenter.

Le tabagisme passif anténatal augmente de plus de 20 % le risque de sifflements et d'asthme. La notion d'effet dose est retrouvée dans la plupart des études. Malgré les efforts de prévention et d'aide au sevrage, 17 % des femmes déclarent avoir fumé tout le long de leur grossesse, dont un tiers plus de 10 cigarettes par jour.

L'origine de cette étude était le ressenti, pour les nourrissons siffleurs ayant été exposés au tabagisme passif anténatal, d'hospitalisations plus longues et éprouvantes pour l'enfant et ses parents qui restent auprès de lui durant l'hospitalisation.

Les connaissances des mères fumeuses sur le risque respiratoire qu'elles font encourir à leur enfant et leur perception des risques relatifs à divers seuils de consommations ne nous semblent pas assez connues.

Par ailleurs il existe peu d'études exprimant différemment le risque respiratoire du tabagisme passif anténatal, en des critères qui soient plus parlants et qui pourraient devenir un argument de prévention plus sensibilisant.

**L'objectif principal** de cette étude est d'analyser le lien effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur la durée d'hospitalisation pour dyspnée sifflante, de nourrissons de moins de 2 ans, au CHU de Bordeaux.

**Les objectifs secondaires** sont de décrire le lien effet dose sur :

- La sévérité de l'atteinte respiratoire, le vécu des mères et leur absentéisme professionnel pour accompagner l'enfant au cours de l'hospitalisation.
- Le nombre de consultations aux urgences pour dyspnée sifflante et l'âge du premier épisode de dyspnée sifflante.

Cette étude nous permet également de décrire les comportements généraux face au tabagisme passif et les connaissances sur le risque respiratoire du tabagisme passif anténatal (TPAN).



## A. L'asthme préscolaire

### 1. Evolution de la définition

L'asthme est une maladie inflammatoire chronique des voies respiratoires caractérisée par une hyperréactivité des muqueuses bronchiques.

L'asthme du nourrisson est une entité à part qu'il convient désormais d'appeler "wheezing", "sifflements" ou asthme préscolaire. Il n'existe pas de définition clinique consensuelle de l'asthme préscolaire mais plusieurs selon les sources de la littérature internationale.

L'HAS retient une définition clinique : *"L'asthme de l'enfant de moins de 36 mois est défini comme tout épisode dyspnéique avec râles sibilants, qui s'est produit au moins trois fois depuis la naissance, et cela quels que soient l'âge de début, la cause déclenchante, l'existence ou non d'une atopie. Ces épisodes de sifflements sont discontinus, avec des périodes pendant lesquelles l'enfant est asymptomatique. D'autres tableaux cliniques doivent faire évoquer un asthme : toux induite par l'exercice, toux nocturne, toux chronique ou récidivante, toux persistante après une bronchiolite, sifflements persistants"* (1).

Selon d'autres auteurs, *"tout épisode dyspnéique avec sibilants qui se reproduit au moins 3 fois avant l'âge de 2 ans et ceci quels que soient l'âge de début, l'existence ou non de stigmates d'atopie et la cause apparemment déclenchante"* (2).

La Société canadienne de pédiatrie propose : *"En l'absence de mesures de la fonction pulmonaire, le diagnostic d'asthme devrait être envisagé chez les enfants de un à cinq ans ayant des symptômes de type asthmatique fréquents ( $\geq 8$  jours/mois) ou des exacerbations récurrentes ( $\geq 2$ ) (épisodes accompagnés de signes compatibles). Le diagnostic nécessite une documentation objective des signes cliniques ou un compte rendu parental convaincant de symptômes d'obstruction des voies respiratoires et de réversibilité de l'obstruction (amélioration suite à un traitement pour l'asthme), ainsi que l'absence de suspicion clinique de tout autre diagnostic"* (3).

Les seuils d'âge d'asthme préscolaire diffèrent selon les pays (3 ans en France et 5 ans aux Etats-Unis et au Royaume-Uni).

Ces définitions larges sont nécessaires pour éviter le sous-diagnostic, le sous-traitement et tenter d'infléchir l'histoire naturelle de l'asthme du nourrisson. Il est important de savoir distinguer un épisode de bronchiolite aiguë et un asthme préscolaire débutant car la prise en charge thérapeutique et le suivi sont différents. Afin d'apporter une aide dans la décision de cette prise en charge, Verstraete et son équipe ont proposé les définitions suivantes : (4)

- Tout premier épisode de dyspnée sifflante avant l'âge d'un an est considéré comme une bronchiolite aiguë du nourrisson.
- En cas de deuxième épisode de dyspnée sifflante avant l'âge d'un an, chez un enfant avec antécédent personnel ou familial d'atopie, l'hypothèse d'un asthme préscolaire peut être évoquée. Il est donc licite de proposer des beta 2 mimétiques en réévaluant l'efficacité régulièrement.
- En cas de troisième épisode de dyspnée sifflante, il faut considérer qu'il s'agit d'un asthme préscolaire.

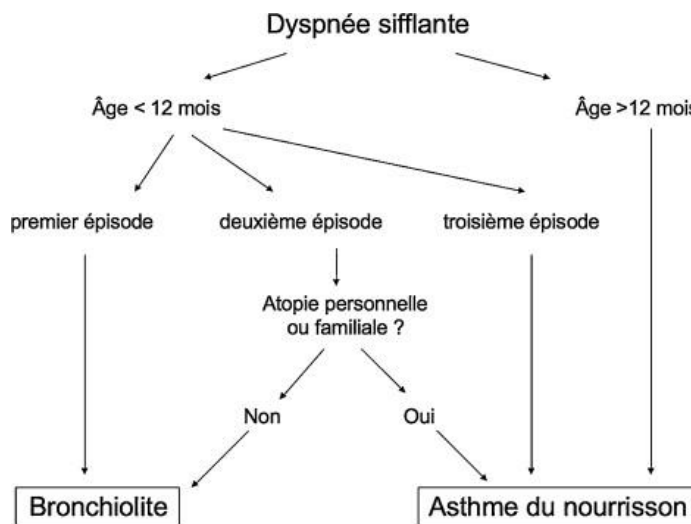


Figure 1 : Distinction entre bronchiolite et asthme du nourrisson selon l'âge et les antécédents de l'enfant. (4)

## 2. Physiopathologie et phénotypes

Les connaissances sur la physiopathologie de l'asthme sont essentiellement applicables à l'asthme du grand enfant. C'est une maladie inflammatoire chronique des voies aériennes dans laquelle de nombreuses cellules jouent un rôle, notamment les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T. Cette inflammation entraîne des symptômes récurrents qui sont associés à une obstruction diffuse, partiellement réversible, avec une augmentation de la réactivité des voies aériennes à une multitude de stimuli (5).

L'asthme est caractérisé par une hyperréactivité bronchique et une obstruction bronchique liées à une inflammation et à un remodelage des voies aériennes, entraînant un épaississement de la paroi bronchique.

Sur le plan anatomopathologique, le remodelage des voies aériennes est une caractéristique principale de la maladie asthmatique. Il associe à des degrés divers, des lésions de l'épithélium respiratoire avec une hyperplasie des cellules à mucus, un épaississement de la membrane basale, une néo-angiogenèse et une augmentation de la masse de muscle lisse péri-bronchique (6).

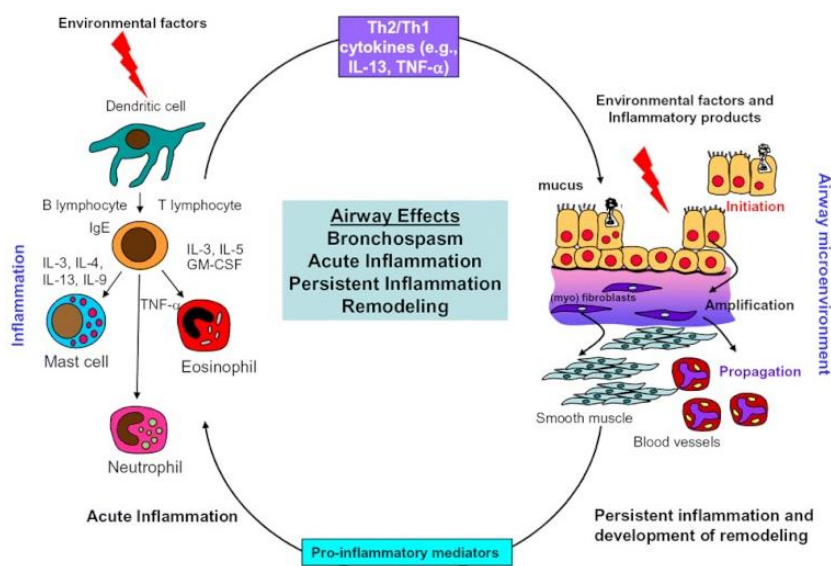


Figure 2 : Physiopathologie de l'asthme. (7)

A l'inverse de l'asthme de l'enfant, l'asthme préscolaire s'attache plus à une définition clinique que physiopathologique (8). Une prédisposition génétique associée à des agressions de l'environnement va favoriser un remodelage des voies aériennes. Les nourrissons sont soumis aux agressions virales telles que le VRS et le rhinovirus. L'inflammation à PNN dans la bronchiolite à VRS entraîne une sensibilisation et une augmentation du risque d'asthme (9).

L'asthme préscolaire doit être appréhendé comme un syndrome relevant de causes différentes avec des variabilités intra et inter individuelles. Le dénominateur commun est l'atteinte de la barrière épithéliale bronchique qui est souvent associée à une maladie allergique à tropisme varié : respiratoire, cutané et digestif. C'est l'interaction entre des facteurs génétiques, comme la prédisposition à l'atopie, et des facteurs environnementaux qui vont influencer l'expression et la progression de l'asthme au cours de l'enfance. Ces facteurs environnementaux, pré et postnataux, agissent sur le développement des voies respiratoires comme le tabagisme maternel durant la grossesse, la prématurité, les infections virales ... (10)

Les différents phénotypes d'asthme ont des caractéristiques physiopathologiques différentes. Il s'agit donc de mieux différencier ces phénotypes afin de définir les facteurs environnementaux potentialisateurs ou au contraire protecteurs dans la genèse de la maladie, pour ainsi mieux cibler les actions de préventions et les modalités thérapeutiques.

Trois phénotypes en fonction de l'âge et du profil évolutif ont été mis en évidence au sein de la cohorte de Tucson et ont permis de décrire une histoire naturelle (11) :

- Les nourrissons "siffleurs précoces transitoires" (transient-early wheezer) : il s'agit d'enfants qui ont présenté au moins un épisode sifflant dans les 3 premières années de vie, mais n'ont plus de sifflements après l'âge de 3 ans (entre 3 et 6 ans). Ces enfants ont tendance à avoir une fonction respiratoire diminuée à la naissance et elle reste abaissée à l'âge de 6 ans (en comparaison avec des enfants n'ayant jamais sifflé). Ce phénotype serait en rapport avec des petites voies aériennes liées à l'exposition du tabagisme maternel pendant la grossesse.
- Les nourrissons "siffleurs précoces persistants" à début précoce (persistant wheezer) : ces enfants ont présenté des épisodes sifflants avant l'âge de 3 ans et présentent un asthme persistant après l'âge de 6 ans.
- Les nourrissons "siffleurs à début retardé" (late-onset wheezer) : les enfants présentent un asthme à l'âge de 6 ans et plus, sans antécédent d'épisode sifflant dans les 3 premières années de vie.

Ces phénotypes reflètent une distribution des symptômes dans le temps sans prendre en compte la sévérité ou les facteurs déclenchants.

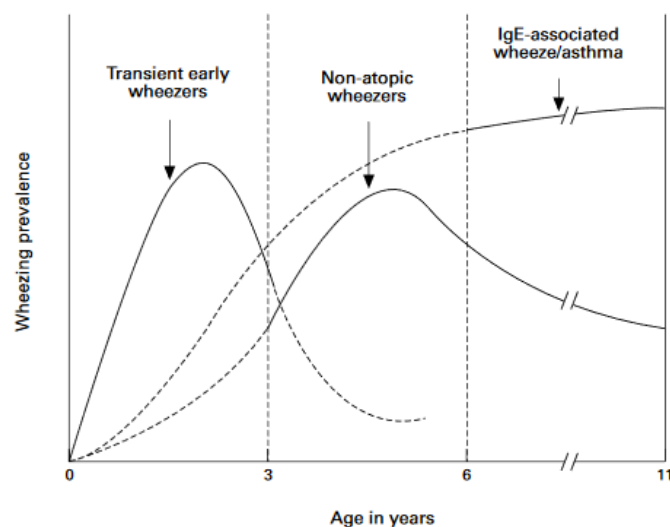


Figure 3 : Asthme du nourrisson, profil évolutif. Prévalence du wheezing selon les 3 phénotypes différents. (12)

D'autres phénotypes ont été établis en fonction de la sévérité et des facteurs déclenchants, souvent associés à un terrain d'atopie. La notion de rythmicité des sifflements a été décrite par l'ERS Task Force. Les siffleurs épisodiques plutôt viro-induits et les siffleurs à facteurs déclenchants multiples ont été définis (10) (13).

L'asthme viro-induit a en général un bon pronostic. Une petite proportion de patients a des sifflements récurrents, voir un asthme séquellaire. Il a été mis en évidence une forme particulière d'asthme viro-induit lié à des petites voies aériennes favorisé par un tabagisme in utero (14). Ces asthmes responsables d'une fonction respiratoire abaissée à la naissance et pendant l'enfance pourraient être le lit de bronchopathie chronique à l'âge adulte.

Enfin, l'asthme d'origine allergique est un phénotype très fréquent. L'allergie est clairement un facteur de persistance et de sévérité de l'asthme de l'enfant. La difficulté est de cibler ce phénotype qui est évolutif dans l'enfance et qui nécessite une prise en charge.

L'analyse en cluster a permis d'identifier trois phénotypes d'asthme préscolaire :

- Le siffleur épisodique avec facteur déclenchant viral, "the mild episodic viral wheeze phenotype".
- Le multi trigger avec facteurs déclenchants multifactoriels (virus, environnement, tabagisme passif, exercice, air froid et sec), "the multitrigger atopic wheeze".
- L'asthme sévère et non atopique, le moins fréquent, "the severe non-atopic wheeze".

La prise en charge et le suivi doivent être adaptés au phénotype (15).

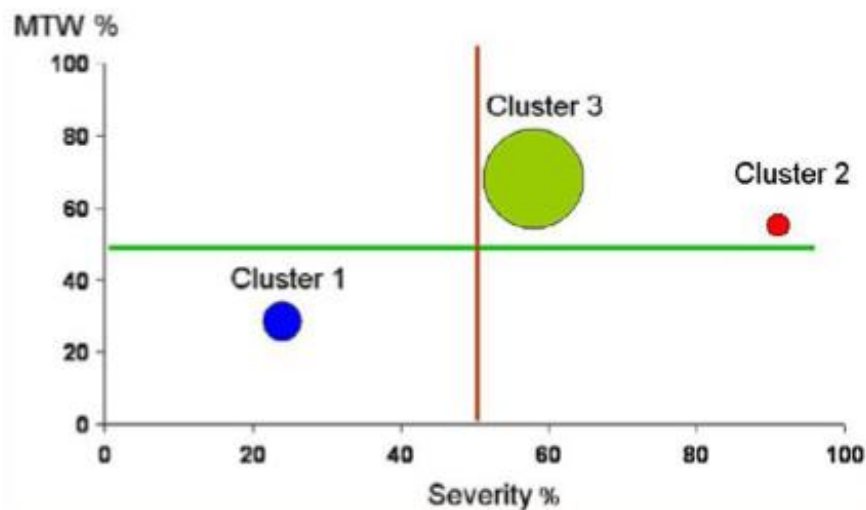


Figure 4 : Représentation des 3 clusters selon le pourcentage de facteurs déclenchants multifactoriels de sifflements, de sévérité et d'atopie (n=551). (15)

L'algorithme de prédiction d'un asthme persistant dans l'enfance chez des nourrissons siffleurs basé sur la cohorte de Tucson est un outil qui aide les cliniciens à mieux phénotyper. Cet index de prédiction de l'asthme (API) a une bonne spécificité. Chez un siffleur précoce, la présence d'au moins 1 critère majeur ou d'au moins 2 critères mineurs sont prédictifs de l'évolution vers un asthme véritable.

**Tableau 1**  
Algorithme de prédiction d'un asthme persistant dans l'enfance chez des nourrissons siffleurs basé sur la cohorte néonatale de Tucson.

Critères majeurs	Critères mineurs
Asthme diagnostiqué par un médecin chez un parent	Sensibilisation aux lait de vache, œuf ou arachide
Dermatite atopique chez le nourrisson diagnostiquée par un médecin	Sifflement en dehors d'un rhume
Sensibilisation à au moins un pneumallergène	Éosinophilie sanguine ( $\geq 4\%$ )

**Tableau 2**  
Algorithme révisé, de prédiction d'un asthme persistant dans l'enfance chez des nourrissons siffleurs basé sur les cohortes finlandaises et suédoises.

Critères majeurs	Critères mineurs
Asthme diagnostiqué par un médecin chez un parent	Sensibilisation aux pneumallergènes
Tabagisme des parents particulièrement de la mère	Sifflements induits par des virus, autre que le VRS
Dermatite atopique et/ou allergie alimentaire chez le nourrisson diagnostiquée par un médecin	Éosinophilie sanguine ou absence d'éosinophilie durant une infection virale

Figure 5 : Algorithme de prédiction d'un asthme. (10)

Un autre outil intéressant, le score PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy), aide à prédire la probabilité d'évolution vers un asthme scolaire d'un siffleur préscolaire, selon plusieurs critères. Il a une bonne validité externe (16).

**TABLE IV. Score chart of the modified PIAMA risk score for predicting asthma in preschool children**

Male sex	2
Medium/low parental education	1
Parental asthma	4
Preterm birth (<37 wk)	1
<b>Wheezing frequency</b>	
1-3 times/y	4
$\geq 4$ times/y	7
Wheezing/dyspnea apart from colds	2
Eczema	6
Range total score	0-23
<b>Total score</b>	<b>Risk on asthma</b>
0-7	$\leq 5\%$
8-15	6%-22%
16-23	25%-60%

Postterm delivery and respiratory tract infections were deleted from the original PIAMA risk score.

Figure 6 : Score PIAMA. (16)

### 3. *Epidémiologie*

#### a. *Asthme préscolaire*

L'asthme est un problème de santé publique, cause majeure de morbidité et mortalité. C'est la plus fréquente des maladies chroniques au cours de l'enfance (17).

La plupart des études épidémiologiques portant sur les 20 dernières années rapportent une augmentation de la prévalence de l'asthme et des maladies allergiques surtout dans les pays industrialisés.

Pour les enfants, l'enquête ISAAC qui a débuté en 1995 (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) a permis de réaliser une cartographie mondiale de l'asthme chez les 6-7 ans et les 13-14 ans dans 55 pays. La prévalence de l'asthme en France se situait dans une zone intermédiaire avec 12,6 % (17).

L'IRDES a réalisé une étude française en 2006 visant à étudier l'évolution des prévalences globales et leurs déterminants (18). Cette enquête a montré une augmentation de la prévalence de l'asthme actuel tous âges confondus de 5.8% en 2003 à 6.7% en 2006.

Le wheezing est un des symptômes les plus communs chez les nourrissons, et une des causes les plus fréquentes de recours aux soins. Un enfant sur trois a au moins un épisode sifflant durant ses trois premières années de vie (8). Chez le nourrisson, il y a peu de données épidémiologiques précises, ni de chiffres fiables de l'incidence de la maladie par manque de clarté des définitions de l'asthme préscolaire.

auteurs, années	population	âge (ans)	définitions	prévalence
Strachan 1985	pop médecine générale	0-5	≥ 1 épisode de sifflement	29 %
			épisodes récurrents de sifflement	14,9 %
Ogston 1986	prospective pop blanche	1	affection respiratoire	31,5 %
Park 1986	transversale pop générale	5	sifflements	20 %
			asthme	2 %
			bronchite asthmatiforme	5 %
Wright 1991	prospective	1	affection des VAI sifflante	21,2 %
			affection des VAI non sifflante	10,9 %
Luyt 1993	pop générale	0-5	asthme ou bronchite diagnostiqué par un médecin	11,0 %
			crises de sifflements	15,6 %
Tager 1993	prospective pop générale	1	affection des voies aériennes inférieures	60,8 %
Stoddard 1995	pop générale	0-2	asthme ou sifflements dans la dernière année	12,2 %
		3-5		8,5 %
Martínez 1995	prospective	0-3	sifflements en dehors des rhumes	33,6 %

Figure 7 : asthme préscolaire, définition et prévalence.

Au Canada, la prévalence des siffleurs préscolaires (de 0 à 5 ans) est estimée à 22% (19). Le Global Asthma Report de 2014 a évalué les chiffres suivants (20) :

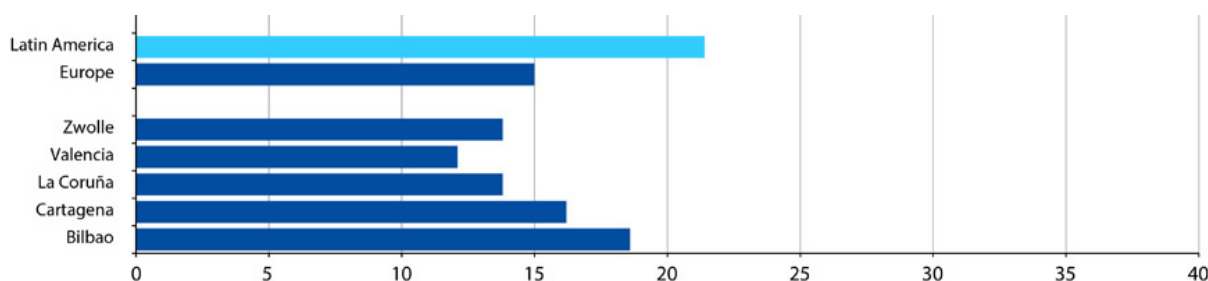


Figure 8 : Comparaison de prévalence de wheezing chez les nourrissons de moins de 1 an, Europe et Amérique Latine. (20)

## b. Hospitalisations et recours aux soins

Son impact en termes de morbidité reste important notamment en ce qui concerne les absences scolaires, les hospitalisations et les consultations aux urgences (17). En France, les hospitalisations pour asthme diminuent depuis 1998 chez les adultes alors qu'elles augmentent chez les plus jeunes enfants. Quant à la mortalité liée à l'asthme, elle décroît plus nettement depuis les années 2000, surtout chez l'adolescent et l'adulte jeune. Ces indicateurs reflètent une meilleure prise en charge de la maladie qui reste encore insuffisante malgré l'existence d'importants moyens thérapeutiques.

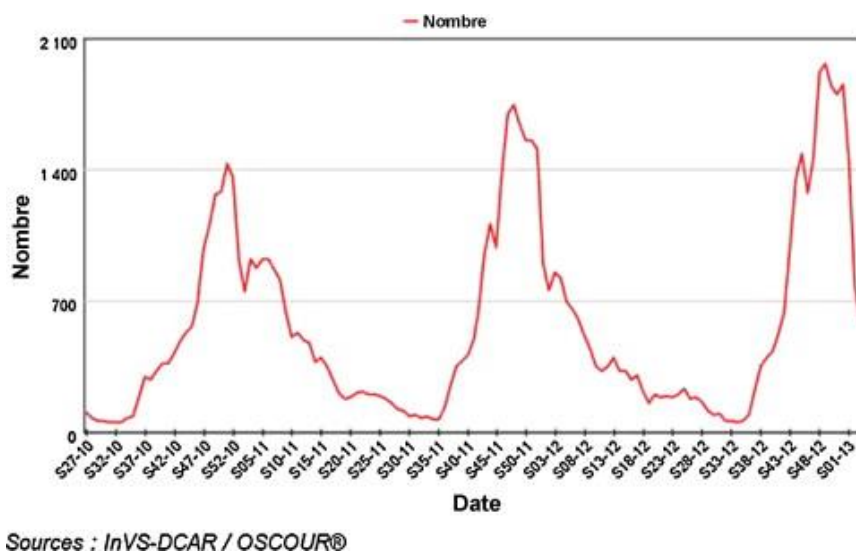


Figure 9 : Situation épidémiologique de la bronchiolite en France métropolitaine, données InVS, 21 janvier 2013. Nombre hebdomadaire de recours aux urgences hospitalières pour bronchiolite des enfants de moins de 2 ans dans les 227 établissements hospitaliers participant à la surveillance depuis 2010. (InVS : Institut de veille sanitaire) (4)

Le taux annuel d'hospitalisation pour asthme le plus élevé est observé chez les enfants les plus jeunes (respectivement 79,9 et 42,6 pour 10 000 chez les garçons et les filles âgées de zéro à un an). Chez les enfants, les taux sont plus élevés chez les garçons que chez les filles (21).

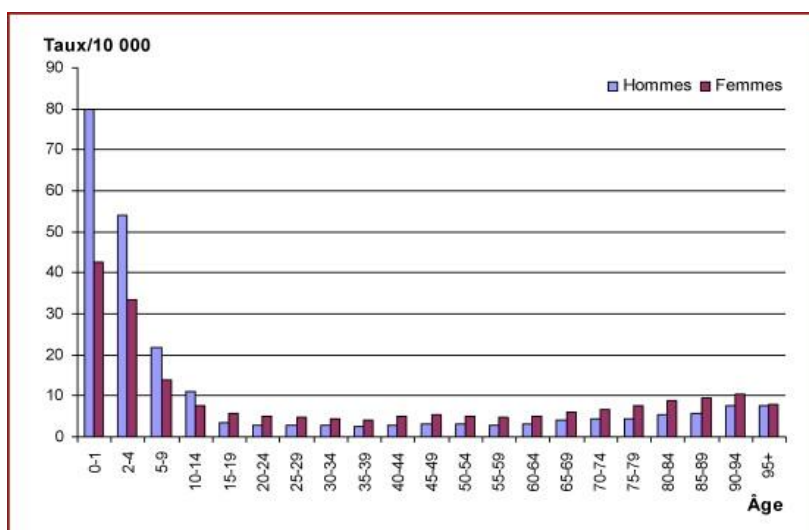


Figure 10 : Taux d'hospitalisation pour asthme par classe d'âge et sexe, France, 2007. (21)

En France (hors Mayotte) en 2015, 62 782 séjours hospitaliers pour asthme ont été enregistrés, soit un taux brut d'hospitalisation pour asthme de 9,5 pour 10 000 habitants. Plus des deux tiers des séjours concernaient des enfants âgés de moins de 15 ans. Chez les enfants, le taux brut d'hospitalisation était de 33,1 pour 10000 (41,8 /10000 chez les garçons et 24,0 /10000 chez les filles). (22)

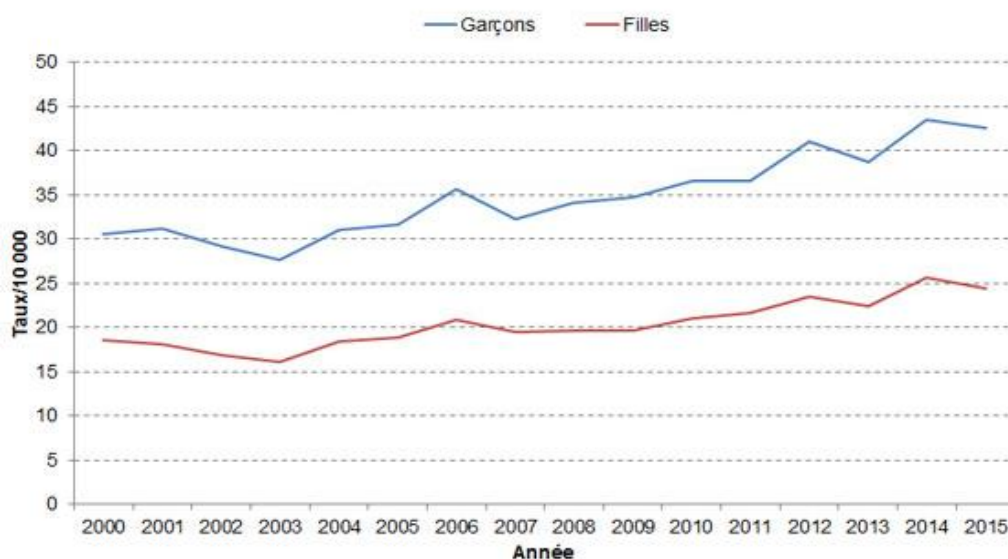


Figure 11 : Taux annuels standardisés d'hospitalisation pour asthme chez les enfants de moins de 15 ans de 2000 à 2015. (22)

Les siffleurs préscolaires ont une morbidité plus importante. Le taux de consultations annuelles aux urgences est de 23 à 42 pour 1000 pour les siffleurs préscolaires (comparé à moins de 15 pour 1000 en ce qui concerne la tranche d'âge de 6 à 70 ans). Il en est de même pour les taux d'hospitalisation. Un tiers des siffleurs préscolaires de 1 à 6 ans en Europe et aux Etats Unis ont eu un épisode de dyspnée sifflante dans les 6 derniers mois et 50 % de ces enfants ont sifflé au moins une fois dans leurs 6 premières années (19).

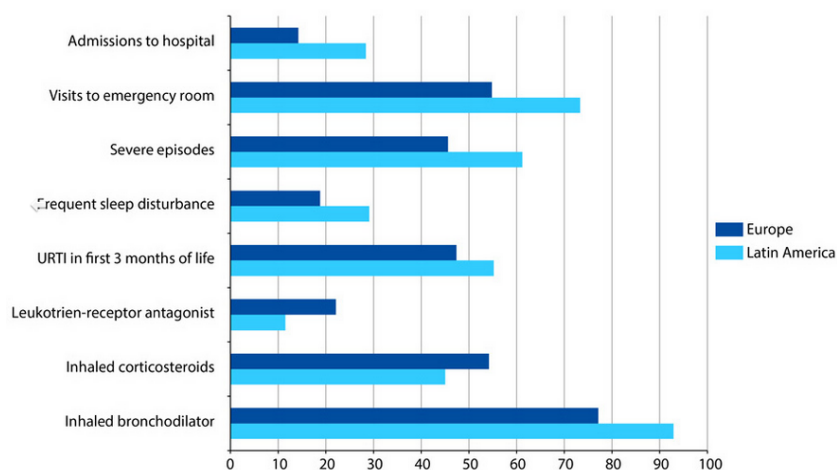


Figure 11 : Comparaison entre l'Europe et l'Amérique latine de la sévérité, des recours aux soins et autres variables concernant les nourrissons de moins de 1 an avec dyspnée sifflante. (20)



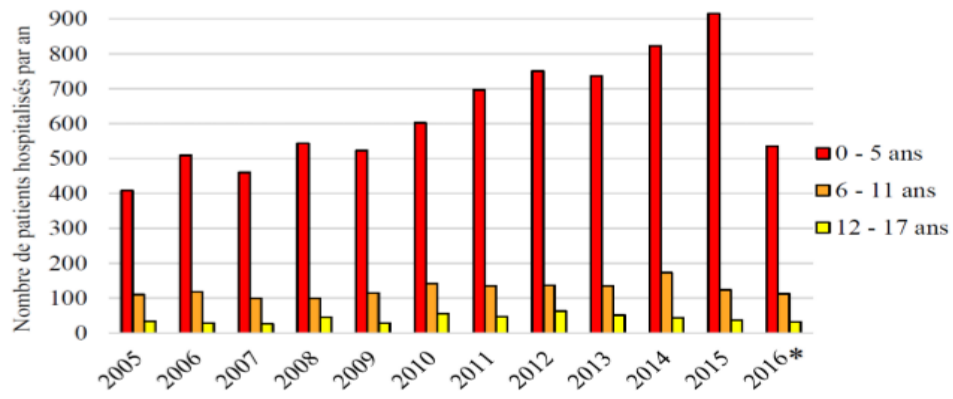


Figure 12 : Répartition par tranches d'âge des hospitalisations pour asthme en pédiatrie au CHU de Bordeaux de 2005 à 2016. (23)

#### 4. Facteurs de risque d'asthme préscolaire

Dans la plus récente des méta analyses, l'exposition anténatale au tabagisme passif est considérée comme un facteur de risque d'asthme de l'enfant démontré et reconnu, avec l'asthme parental et la prématurité (24).

Le tabagisme passif anténatal apparait également dans les facteurs de risque de récurrence de wheezing avec le sexe masculin, la prématurité et l'hypotrophie à la naissance, l'exposition postnatale à la fumée de tabac, la vie en collectivité ou famille nombreuse, l'atopie familiale et/ou personnelle, les infections virales durant la première année de vie, le début précoce des symptômes, la fréquence et la sévérité des épisodes (13).

Concernant les facteurs de persistance de wheezing, ils sont décrits principalement dans le score API : l'atopie familiale, l'existence d'un eczéma chez le nourrisson, une rhinite allergique, le fait qu'il existe des épisodes de wheezing en dehors d'infections au préalable, une hyperéosinophilie supérieure à 4%. Le risque d'avoir de l'asthme à 6 ans augmente lorsqu'il existe un critère majeur ou 2 mineurs.

Les raisons pour lesquelles la prévalence de l'asthme augmente ne sont pas toutes élucidées, ce qui limite les opportunités de développer des mesures préventives primaires adaptées. De multiples associations positives existent avec un lien plus ou moins important (25).

Association	
<b>Demographics, developmental, lifestyle</b>	
Age	Nonlinear
Sex	Age dependent
Family history	Positive
Genetics	Positive
Low gross national product	Negative
Agricultural subsistence	Negative
Urbanisation	Positive
High-income lifestyle	Positive
High altitude	Negative
Low birthweight or fast infant weight gain	Positive
Preterm	Positive
Caesarean delivery	Positive
Atopic sensitisation	Positive
Rhinitis	Positive
Stress	Positive
Day care	Negative
High body-mass index	Positive
Sedentary behaviour	Positive
<b>Infection related</b>	
Respiratory syncytial virus	Positive
Rhinovirus	Positive
Pertussis	Positive
<b>Medication</b>	
Paracetamol	Positive
$\beta$ agonists	Positive
Antibiotics	Positive
(Table 2 continues in next column)	

(Continued from previous column)	
<b>Diet</b>	
Fruit and vegetables	Negative
Mediterranean diet	Negative
Breastfeeding	Negative
Raw milk	Negative
Probiotics	Negative
Fast food	Positive
Fish oils	Negative
Selenium	Negative
Vitamin A	Negative
Vitamin D	Negative
Vitamin E	Negative
Magnesium	Negative
Trans-fatty acids	Positive
Salt	Positive
<b>Inhaled exposures</b>	
Maternal smoking	Positive
Paternal smoking	Positive
Child smoking	Positive
Indoor air pollution	Positive
Outdoor air pollution	Positive
Occupational exposure	Positive
House dust mite	Positive
Endotoxin	Negative
Farm animals	Negative
Cats	Variable
Moulds	Positive
Variation exists in the strength and direction of associations, depending on factors such as atopic versus non-atopic disease, population income, coexistence of other risk factors, and methodological differences between studies. Categories are broadly defined and individual risk factors may overlap.	

Figure 13 : Association entre facteurs de risque et asthme de l'enfant. (25)

Les facteurs de risque de wheezing précoces font interagir une prédisposition génétique avec un environnement pré et postnatal. Le tabagisme maternel a été associé au phénotype siffleur précoce (19).

Le tabagisme passif est un des facteurs de risque le plus important. Il est surtout évitable. La première mesure environnementale qui apparait dans la prise en charge de l'asthme du nourrisson dans l'ERS Task Force 2008 est la lutte anti tabagique (8).

## **B. Tabagisme passif anténatal, généralités**

### ***1. Les différents types de tabagisme passif***

L'enfant peut être soumis à différents types de tabagisme passif : en anténatal, avec le tabagisme actif de la femme enceinte que l'on définira par tabagisme passif anténatal (TPAN), et avec le tabagisme passif de la femme enceinte ; en postnatal, avec le tabagisme passif de l'entourage, de la mère et/ou du père.

L'influence du tabagisme de la mère sur les symptômes respiratoires de l'enfant, pré ou postnatal, a une plus grande influence que le tabagisme paternel (26). Il existe une augmentation du risque d'asthme pour les enfants dont les grands-mères ont fumé pendant leur grossesse, avec un effet dose à plus de 10 cigarettes/jour (27).

Le tabagisme passif postnatal est impliqué dans de nombreuses pathologies respiratoires (asthme, allergies, infection...) et non respiratoires. Il est usuel de considérer que pour 3 cigarettes fumées par l'entourage, l'enfant en fume l'équivalent d'une avec un risque réel de retentissement respiratoire. Mais le TPAN est encore plus délétère en induisant des anomalies dès le développement de la grossesse (anomalies placentaires, prématurité...) et du fœtus (28).

Ces différentes formes de tabagisme passif sont la plupart du temps associées et il est difficile de distinguer l'influence de chacune dans les études réalisées. Elles sont néanmoins décrites comme des facteurs de risque indépendants de wheezing pour les enfants exposés (29). Récemment, Martinez a mis en évidence que l'exposition au tabagisme passif pour la femme enceinte était un facteur de risque indépendant de wheezing pour les nourrissons de moins de 2 ans (30).

Plus de 4500 constituants différents sont identifiés dans la fumée du tabac, parmi lesquels les plus importants sont la nicotine (alcaloïdes), le CO, les hydrocarbures poly aromatiques, les métaux lourds dont le benzène, le formaldéhyde, l'acroléine, les dérivés arsenicaux et ammoniacaux, le solanésol ...

(Annexe 2).

Les murs, tapis et vêtements peuvent dégager de la nicotine jusqu'à 7 semaines après l'arrêt d'une exposition au tabac (28).

### ***2. Effets généraux du tabagisme passif anténatal***

Le tabac intra-utérin a une action directe sur le placenta dont il va perturber la composition et le rôle. Son principal métabolite, la cotinine, passe à travers le placenta et se fixe sur les récepteurs nicotiques à l'acétylcholine. La concentration en cotinine du liquide amniotique d'une mère fumeuse est toujours supérieure à celle mesurée dans le sang maternel, avec un taux multiplié par 8 en cas de tabagisme maternel actif et par 2,5 en cas de tabagisme maternel passif. La cotinine a une action vasoconstrictrice responsable d'une diminution du débit artériel utérin et ombilical, donc d'une hypoxémie, d'une augmentation de la pression artérielle fœtale, d'une augmentation du rythme cardiaque fœtal, de modification de son équilibre acido-basique (28).

La structure même du placenta va être altérée. Cette atteinte est surtout retrouvée si l'exposition tabagique est précoce pendant la grossesse, avant la 8<sup>ème</sup> semaine. Une étude évoquait la loi du tout ou rien n'ayant pas retrouvé un processus dose dépendant (31).

Ces différentes actions ont des conséquences immédiates sur le développement de la grossesse mais aussi à long terme sur l'enfant à naître. Il a été démontré un lien de causalité, une relation dose effet, et un mécanisme physiopathologique, sur la survenue de troubles de la fertilité, de GEU, d'avortements spontanés, d'anomalies du déroulement de la grossesse et de morbidité périnatale (prématurité et morbidités qui en découlent) (32).

Concernant le retard de croissance intra utérin, cette association est bien établie. Il entraîne un déficit pondéral moyen de 200 g chez les exposés au TPAN, indépendamment du terme. Ce retard de croissance

est soumis à un effet dose dépendant mais l'association était surtout significative pour une consommation de plus de 10 cigarettes (33).

Exposition cig./jour	Nb	Poids (g)	Différence	Odds ratio Faible poids	Odds ratio Hypotrophie
Faible < 4	180	3 410	- 141	1,3	2,2
Moyen	186	3 387	- 144	1,7	2,7
Fort > 10	87	3 312	- 238	2,6	4,5

Figure 14: Relation effet dose entre le nombre de cigarettes et le poids de naissance. (33)

Une faible exposition au TPAN n'est pas anodine : une équipe parisienne a comparé une abstinence totale et une faible consommation de cigarettes : fumer entre 1 et 4 cigarettes par jour pendant la grossesse entraîne une baisse significative du poids du bébé à la naissance, soit 228g (34).

Concernant les conséquences hémodynamiques, la nicotine joue un rôle dans la vasoconstriction des artères ombilicales et cérébrales du fœtus. La tension artérielle des exposés à plus de 15 cigarettes par jour est plus élevée que celle des non exposés.

Les autres conséquences décrites sont : (28,32,35)

- Une augmentation des morts inattendues du nourrisson, avec un risque augmenté de 2 fois après avoir éliminé les facteurs confondants comme la position du sommeil.
- Une augmentation des troubles de développement et du comportement intellectuel, avec une réduction notable du périmètre crânien à la naissance, faisant craindre un développement cérébral anténatal insuffisant.
- L'augmentation des malformations congénitales (notamment le risque de fente palatine), des anomalies endocriniennes telles que thyroïdiennes, gonadiques et de diabète ont été évoquées mais davantage d'études seraient nécessaires pour le confirmer. Le risque de cancérogénèse n'est pas encore bien établi avec des études contradictoires sur le sujet.

Le TPAN compromet le bien-être fœtal en provoquant :

- Un retentissement cardiovasculaire par augmentation du rythme et du débit cardiaques, une vasoconstriction,
- Une hypoxie chronique fœtale par augmentation du taux d'HbCO fœtal,
- Une diminution de la croissance pulmonaire, des mouvements fœtaux, une augmentation d'une hyperréactivité bronchique et de la perméabilité cellulaire aux antigènes avec une augmentation du taux d'IgE dans le sang du cordon (32).

Enfin, la nicotine a une toxicité pulmonaire importante pour le fœtus. Les effets malformatifs de la nicotine sur le fœtus concernent principalement le système respiratoire. Une étude portant sur le lien entre les malformations néonatales de près de 200 000 naissances et la consommation de nicotine a montré que, parmi toutes les malformations, seules les malformations respiratoires étaient significativement plus élevées chez les exposés à la nicotine, avec un risque multiplié par 3 (36).

### 3. Tabagisme des femmes enceintes

#### a. Epidémiologie

Pour la première fois au monde une conférence de consensus s'est intéressée à la relation entre la grossesse et le tabac en 2004, révélant une prise de conscience de ce problème de santé publique. Les données disponibles révélaient un tabagisme féminin en décroissance : 32% des femmes fumaient en 1984, 25% en 2002-2003 tous âges confondus. La prévalence du tabac chez les jeunes femmes (entre 18 et 24 ans) était importante, 46% en 2002-2003.

En 2003, une enquête nationale transversale a montré un taux de femmes fumeuses de 17% au premier trimestre, de 15% au deuxième et de 14% au troisième.

Les données de plusieurs maternités françaises du registre AUDIPOG ont révélé une tendance à la diminution du nombre de femmes enceintes fumeuses : en 1994, sur 7770 femmes interrogées au moment de leur accouchement, 23,70% ont déclaré être fumeuses au cours de leur grossesse et 8,25% fumer plus de 10 cigarettes par jour. En 2002-03, sur 7218 femmes, 19,5% ont déclaré être fumeuses au cours de leur grossesse et 6,3% fumer plus de 10 cigarettes par jour (32).

En France, selon les données datant de 2010, 17,1% des femmes enceintes déclaraient fumer tout le long de la grossesse. Parmi elles, 72% fumaient de 1 à 9 cigarettes par jour, et 18% fumaient plus de 10 cigarettes. En 2012, cette prévalence de femmes enceintes fumeuses s'élevait à 18,9% durant le second trimestre et 13,4% durant le troisième trimestre (34).

	2003		2010		
	%	p	n	%	IC à 95%
<b>Nb de cigarettes par jour avant la grossesse</b>					
0	64,1	<0,001	9 655	69,5	68,7 – 70,3
1-9	9,9		1 510	10,9	10,4 – 11,4
≥ 10	26,0		2 723	19,6	18,9 – 20,3
	(13 172)		(13 888)		
<b>Arrêt en prévision de la grossesse <sup>(1,2)</sup></b>					
oui	-		362	5,9	5,3 – 6,3
non	-		5 823	94,2	93,6 – 94,6
			(6 185)		
<b>Nb de cigarettes par jour au 3<sup>ème</sup> trim. de grossesse</b>					
0	79,2	<0,001	11 679	82,9	82,3 – 83,5
1-9	12,8		1 721	12,2	11,7 – 12,8
≥ 10	8,0		682	4,9	4,5 – 5,2
	(13 143)		(14 082)		
<b>Mois d'arrêt pendant la grossesse</b>					
1er trimestre	-		1471	81,2	79,4 – 81,8
2ème trimestre	-		155	8,6	7,3 – 9,1
3ème trimestre	-		29	1,6	1,0 – 1,8
date inconnue	-		156	8,6	7,3 – 9,1
			(1 811)		

(1) si non fumeuse juste avant la grossesse

(2) 35,9% des femmes ne fumant pas avant la grossesse n'ont pas répondu à la question sur l'arrêt du tabac en prévision de la grossesse

Figure 15 : Consommation de tabac chez les femmes enceintes en France, en 2003 et 2010. (37)

Environ un tiers des femmes en âge de procréer fument régulièrement ou occasionnellement. Chez les femmes enceintes, presque la moitié des fumeuses habituelles cessent leur consommation pendant cette période, ce qui fait que l'on compte 17 % de fumeuses jusqu'à la fin de la grossesse. Parmi les femmes fumeuses enceintes, un tiers fument au moins 10 cigarettes par jour.

Il existe une inégalité psychosociale devant le tabac, puisque les femmes qui fument sont plus jeunes, plus souvent célibataires, et ont un niveau socio-économique inférieur à celui des non-fumeuses (38).

Aux Etats Unis, en 2013, 8,5% des femmes enceintes ont fumé pendant la grossesse (8,3% au premier trimestre, 7,1% au second et 6,7% au troisième). 340 000 fœtus ont été exposés au tabagisme in utero. En Angleterre, en 2013-2014, le taux de femmes enceintes fumeuses était en cours de diminution, avec 12% des femmes déclarant avoir fumé pendant toute la grossesse (34).

Tous ces résultats ne sont pas extrapolables à l'ensemble de la population et sous-estiment le taux de femmes enceintes fumeuses car ils sont fondés sur les déclarations de femmes elles-mêmes.

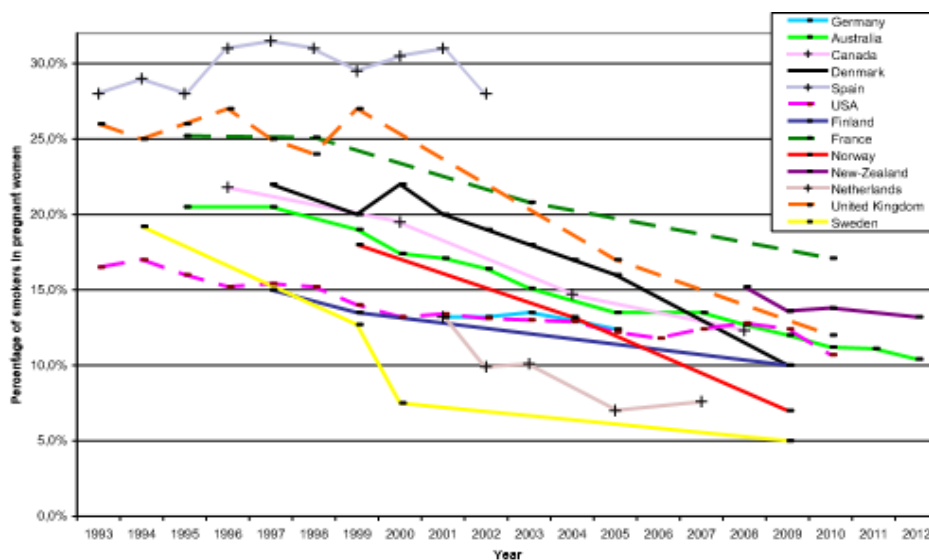


Figure 16 : Evolution de la prévalence du tabagisme anténatal de 1993 à 2013. (39)

### b. Perception des risques

Si la prévalence et le risque du tabagisme gravidique sont bien connus, on sait peu de choses sur les perceptions des fumeuses vis-à-vis des risques qu'elles encourent ou qu'elles font encourir et sur leurs connaissances de recommandations. Une étude a révélé que lorsqu'elles étaient interrogées sur la nature des risques encourus les femmes interrogées évoquaient d'abord de possibles "problèmes respiratoires" pour l'enfant, puis des "problèmes de croissance" et de prématurité (40).

Concernant les perceptions des risques relatifs à divers seuils de consommation, le fait de consommer moins de 5 cigarettes serait associé à moins de risques pour l'enfant que pour une consommation de plus de 10 cigarettes, et ce notamment pour les femmes jeunes de moins de 25 ans, celles avec un niveau d'étude inférieur au baccalauréat. Pour 78,2% des fumeuses, le stress provoqué par le sevrage tabagique serait plus nocif pour l'enfant qu'une consommation modérée de tabac. Pour 53,8% des fumeuses l'utilisation de traitements substitutifs nicotiques seraient déconseillées pendant la grossesse (34).

## **c. Marqueurs d'exposition et outils de mesure du tabagisme anténatal**

### ***c1. Nicotine et Cotinine***

La nicotine et son métabolite principal, la cotinine, passent aisément la barrière placentaire. Au niveau placentaire la concentration de la nicotine est 1,5 fois plus importante que dans le plasma maternel. Au cours de la grossesse le rapport nicotine placentaire/plasmatique maternel augmente significativement et passe à 2,6 (41).

Des études ont montré que le dosage de la cotinine urinaire est retenu comme marqueur fiable de l'exposition tabagique. Il est utilisé comme référence dans la plupart des études épidémiologiques, mais ne reflète que l'exposition des dernières 48 heures. Le dosage de la nicotine ou cotinine dans les phanères (cheveux et ongles) reflète l'exposition au tabagisme des trois derniers mois et pourrait devenir un marqueur de référence (42).

Le taux de cotinine sérique maternel à l'accouchement comparé à la déclaration de la consommation de cigarettes de la mère en anténatal était plus fortement associé à des dyspnées sifflantes précoces (43).

Cependant il a été également montré que la mesure de la cotinine au niveau du cordon ombilical et la déclaration des mères enceintes étaient autant corrélés à un risque de wheezing récurrent à l'âge de 2 ans (44).

Il existe la notion de "fume compensatoire", mécanisme par lequel une personne va réduire volontairement sa consommation de tabac tout en compensant ce "manque à fumer" par des bouffées plus profondes, des apnées relatives avec le poumon rempli de fumée. Ainsi la femme enceinte, physiquement dépendante à la nicotine, qui diminue sa consommation de 20 à 5 cigarettes par jour peut maintenir des taux plasmatiques de nicotine identiques. Il en va de même pour les autres substances contenues dans la fumée inhalée, comme le CO, qui sont inhalées et résorbées plus intensément (41).

### ***c2. Le Monoxyde de Carbone***

Il existe un transfert du CO maternel vers le fœtus. L'hémoglobine fœtale a une affinité au CO 400 fois supérieure à celle de l'oxygène. De plus, la demi-vie de l'HbCO fœtale est plus longue.

En pratique, lorsque la mère fume sa dernière cigarette le soir, le taux de CO expiré le matin est bas, mais le taux fœtal, lui, n'a pas encore diminué de moitié. Le fœtus maintient une hypoxie chronique. Il est possible de quantifier à la naissance, grâce aux travaux du Pr. Delcroix, l'impact de l'intoxication oxycarbonée maternelle sur le fœtus sur certains paramètres de naissance. Un effet dose est mis en évidence.

La mesure du CO dans l'air expiré permet de mesurer, en direct, le taux d'imprégnation oxycarbonée de la mère fumeuse et d'estimer l'intoxication fœtale ; la répétition de cette mesure renforcerait la motivation pour arrêter de fumer si le taux de CO diminuait au cours du suivi (41).

### ***c3. Autres***

Les métaux lourds et le cadmium sont des chélateurs du zinc indispensable pour la croissance fœtale, ils diminuent les défenses immunitaires. Les oxydes d'azote et radicaux libres sont responsables d'une consommation endogène de la vitamine C.

Les taux de vitamine C dans le liquide amniotique de la femme fumeuses sont de 50% inférieurs aux taux de vitamine C du liquide amniotique de la femme non fumeuse ; une carence en vitamine C favoriserait la rupture prématurée des membranes par diminution de la synthèse du collagène (41).

## **C. Influence du tabagisme passif anténatal sur le risque de développement de l'asthme, de la physiopathologie à la clinique**

### ***1. Mécanismes physiopathologiques***

Le développement pulmonaire débute par la période embryonnaire, passe par diverses étapes clés, jusqu'au stade de formation alvéolaire qui débute vers la 38<sup>ème</sup> semaine de gestation et qui se poursuit après la naissance, surtout jusqu'à 2-3 ans. L'être humain naît donc avec des poumons en cours de développement (45). Le volume pulmonaire triple durant la première année de vie. Toute exposition toxique ou irritante aura donc un impact immédiat sur un système pulmonaire immature, particulièrement vulnérable, et pourra entraîner des séquelles.

Il existe chez les nourrissons décédés de mort subite un épaississement des parois endobronchiques et une réduction du diamètre bronchique en cas de tabagisme passif, la nicotine entraînant des modifications structurales importantes des voies respiratoires et des perturbations sur le contrôle de la ventilation (46).

#### **a. Récepteurs nicotiques**

De nombreux modèles animaux ont permis d'élucider plusieurs mécanismes et d'affirmer que la nicotine agissait très précocement sur le développement pulmonaire. L'exposition à la nicotine pendant la période de l'embryogenèse peut affecter la différenciation des cellules embryonnaires (47).

La nicotine agit par le biais du récepteur cholinergique nicotinique. L'équipe de Sekhon a réalisé des travaux au cours desquels des singes rhésus recevaient de la nicotine par voie sous cutanée durant la gestation. Il a été montré que la nicotine augmentait de façon significative l'expression de la sous unité alpha 7 du récepteur cholinergique nicotinique ( $\alpha 7$  nAChR) au niveau du poumon foetal, ainsi que sa capacité de liaison à la nicotine. Cette sous unité est présente dans le tissu pulmonaire, au niveau des cellules épithéliales des voies aériennes, des cellules de la paroi vasculaire, des cellules alvéolaires de type 2, des macrophages alvéolaires et des cellules neuroendocrines pulmonaires. Une hypoplasie pulmonaire, une augmentation de la quantité de collagène entourant les grosses voies aériennes et les vaisseaux étaient mis en évidence (48,49).

D'autres de ses travaux plus récents montrent que dans le groupe des exposés à la nicotine il existe une augmentation significative de l'épaisseur de la membrane basale, une altération des vaisseaux pulmonaires, du tissu conjonctif et une diminution du poids et du volume des poumons (50).



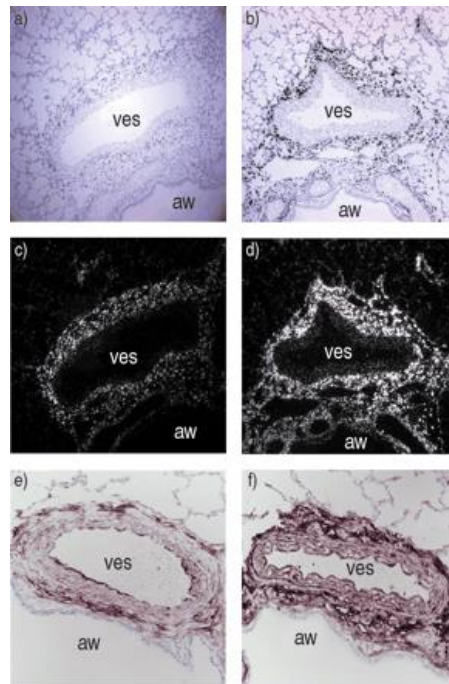


Figure 17 : Expression de protéines de collagène de type 1, coupes de voies aériennes de fœtus de singes, comparaison sans (images a, c, e, coupes contrôles) et avec exposition à la nicotine en anténatal (images b, d, f) ; ves: vaisseaux; aw: voies aériennes. (50)

L'administration en sous cutané de nicotine durant la gestation de rats provoquait une diminution de la surface alvéolaire et du nombre de capillaires pulmonaires chez les jeunes rats (49).

Le mécanisme d'action de la nicotine, plus complexe encore, agirait en se fixant sur d'autres récepteurs non neuronaux de l'acétylcholine présents au niveau de nombreuses cellules (endothéliales, bronchiques) en modulant la prolifération, la différenciation et la mobilité cellulaire.

### **b. Mécanismes inflammatoires et immunologiques**

En plus de cette stimulation des récepteurs nicotiques du poumon fœtal par le rôle direct de la nicotine, d'autres mécanismes participent à ces anomalies morphologiques secondaires au TPAN.

Les irritants de la fumée provoquent une inflammation chronique et une augmentation de la perméabilité de l'épithélium bronchique, ce qui entraîne un passage accru des allergènes et des cellules inflammatoires vers la muqueuse bronchique, favorisant une inflammation d'origine allergique. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques de la fumée de tabac sont à l'origine d'une réponse immunitaire allergique aux immunoglobulines E (IgE). Le tabagisme est à l'origine d'une réponse immunitaire allergique de type Th2 et d'une réponse inflammatoire de type Th1. S'y associe également une inflammation avec prédominance de polynucléaires neutrophiles avec une diminution de la sensibilité à la corticothérapie inhalée ou orale (49).

L'exposition anténatale à la nicotine :

- altérerait l'expression de gènes impliqués dans l'expression de prolifération cellulaires (lymphocytes T-helpers Th1, Th2) participant aux réponses immunitaires et virales.
- entraînerait un déséquilibre entre l'expression des lymphocytes Th1 and Th2 et une baisse du taux d'interféron  $\gamma$ , ce qui augmenterait la susceptibilité aux infections des voies aériennes inférieures.
- entraînerait des modifications de phénotypes de cellules immunitaires et favoriserait des phénotypes allergiques (47).

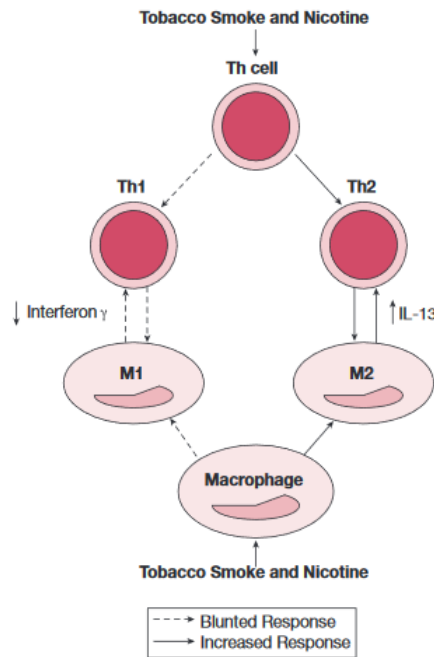


Figure 18 : Modifications de profils et de phénotypes de cellules immunitaires secondaires à l'exposition de nicotine anténatale. Les macrophages et lymphocytes Th exposés se différencient vers M2 et Th2, ce qui augmente le taux d'IL 13 et diminue le taux d'interféron $\gamma$  (47)

### c. Mécanismes génétiques et épigénétiques

Des facteurs génétiques prédisposant au niveau des chromosomes 17q et 5q semblent jouer un rôle dans le développement de l'asthme précoce chez les exposés au TPAN. Le phénotype glutathion S transférase M1 (GSTM1) positif a un rôle protecteur en cas d'exposition au TPAN. Les enfants non porteurs de ce phénotype et exposés ont un risque significatif d'apparition de wheezing et d'asthme dans l'enfance.

L'épigénétique étudie les influences de l'environnement de nos cellules sur l'expression des gènes. Des facteurs épigénétiques jouent un rôle dans le développement de l'asthme en modifiant la méthylation de l'ADN (47,49).

Il existe un effet transgénérationnel avec une augmentation du risque d'asthme pour les enfants dont les grands-mères ont fumé pendant leur grossesse, avec un effet dose à plus de 10 cigarettes/jour (27).

## 2. Conséquences sur la fonction respiratoire

Il existe une altération précoce des paramètres fonctionnels respiratoires chez les nourrissons exposés au TPAN, en lien avec une anomalie du développement pulmonaire.

Plusieurs paramètres dépendant du calibre des voies aériennes ont été étudiés. Ces mesures étaient indépendantes de l'existence d'un tabagisme postnatal ou de toute autre agression respiratoire notamment infectieuse puisqu'elles ont été réalisées dès la naissance ou peu après. Les trois mesures les plus souvent utilisées étaient le débit expiratoire en ventilation spontanée, le débit expiratoire maximal mesuré à la capacité résiduelle fonctionnelle (technique de la jaquette) et la mesure des résistances des VA par pléthysmographie (51).

Il a été montré que le débit expiratoire maximal mesuré à la capacité résiduelle fonctionnelle (VmaxCRF) était diminué dans les 6 premières semaines de vie dans le groupe des exposés au TPAN, diminution corrélée aux taux de cotinine urinaire de la mère pendant la grossesse.

L'exposition au TPAN provoque une diminution des débits expiratoires forcés, du volume courant et du débit maximal à la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) qui est un équivalent passif du volume expiratoire maximal-seconde (VEMS). Il existe également une diminution de la compliance et de la résistance, témoignant d'une réduction de calibre des voies aériennes ainsi que d'une altération des propriétés mécaniques du système respiratoire chez les nourrissons exposés (51)(52).

L'impact de l'exposition prénatale par rapport au postnatal est démontré avec un effet dose réponse. Ces altérations sont également retrouvées à long terme chez l'enfant avec des résultats toujours indépendants entre le TPAN et le TPPN.

A ces altérations mécaniques se rajoute une hyperréactivité bronchique précoce (53). Ces conséquences fonctionnelles décrites sont rapportées à une diminution de la croissance thoracique globale, des propriétés élastiques du tissu pulmonaire et à un moindre jeu diaphragmatique (35).

### 3. Conséquences sur les symptômes respiratoires de l'enfant

Dès les années 1980 les études ont commencé à s'intéresser et à démontrer le lien entre le TPAN et les conséquences respiratoires de l'enfant. Le TPAN avait un effet plus important et surtout indépendant du tabagisme passif postnatal sur le risque d'hospitalisation pour exacerbation respiratoire, avec un effet dose. (54).

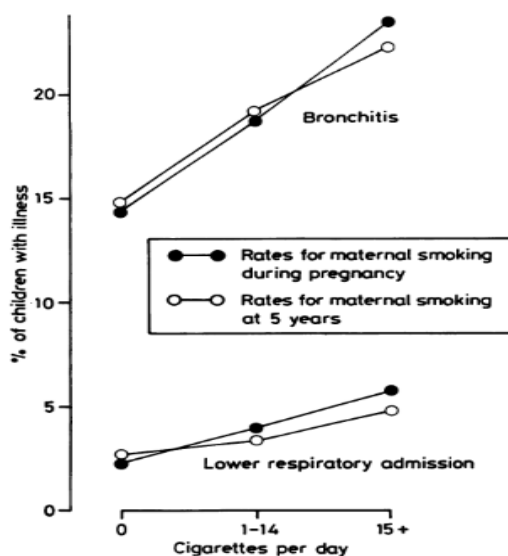


Figure 19 : Comparaison entre le TPAN et TPPN maternel, effet dose sur le risque de bronchites et sur le taux d'admission pour infections respiratoires basses chez des enfants de 0 à 5 ans. (54)

Par la suite de nombreuses études ont retrouvé cette association positive entre le TPAN et les dyspnées sifflantes ou l'asthme, et ce pour tous les âges.

Dans la méta analyse de l'équipe de Burke, il existait une association positive entre le TPAN et l'augmentation de l'incidence des dyspnées sifflantes pour les 3 tranches d'âges étudiées, moins de 2 ans, 3-4 ans et 5-18 ans; il en était de même pour l'augmentation de l'incidence de l'asthme. L'exposition au TPAN était associée à une augmentation du risque de dyspnée sifflante ou d'asthme d' au moins 20% (55).

Dans la plus récente des méta-analyses, cette association avait tendance à être plus importante lorsqu'il s'agissait de TPAN et d'enfants de moins 2 ans (49).

Pathologie étudiée	Type d'exposition de l'enfant au tabagisme	Âge de l'enfant (ans)	OR (IC 95%) : enfants exposés versus non exposés	
Sifflements thoraciques	Tabagisme maternel in utero	≤ 2	1,41 (1,20–1,67)	
		3–4	1,28 (1,14–1,44)	
		5–18	1,52 (1,23–1,87)	
	Tabagisme maternel après la naissance	≤ 2	1,70 (1,24–2,35)	
		3–4	1,65 (1,20–2,68)	
		5–18	1,18 (0,99–1,40)	
	Tabagisme paternel pendant et/ou après la grossesse	5–18	1,38 (1,05–1,85)	
		Tabagisme maternel in utero	≤ 2	1,85 (1,35–2,53)
			3–4	1,30 (0,88–1,92)
5–18	1,23 (1,12–1,36)			
Asthme	Tabagisme maternel après la naissance	≤ 2	2,47 (0,65–9,39)	
		3–4	1,05 (0,88–1,25)	
		5–18	1,20 (0,98–1,44)	
	Tabagisme paternel pendant et/ou après la grossesse	3–4	1,34 (1,23–1,46)	
		5–18	0,98 (0,71–1,36)	

Figure 20 : Risque de sifflements thoraciques et d'asthme chez l'enfant selon le type d'exposition au tabagisme passif (49)

Concernant l'effet dose, il est considéré dans la plupart des études, mais les seuils sont très variables.

Dans une étude prospective suédoise qui portait sur 4089 nouveau-nés, la consommation maternelle était définie par une ou plus d'une cigarette par jour. Au cours des deux premières années de vie, l'exposition au tabagisme maternel pendant la grossesse était associée positivement à une augmentation de l'incidence de l'asthme (OR=2,1), comparativement au fait de ne pas y avoir été soumis (56).

Dans d'autres cas, un effet dose apparaissait avec une majoration du risque lors d'une consommation plus élevée, 3 groupes étaient constitués : moins de 4, entre 5 et 14 et plus de 15 cigarettes (57).

Le TPAN augmentait le risque d'hospitalisation pour bronchiolite dans la première année de vie de 40%, avec une majoration nette de ce risque au-delà de 15 cigarettes par jour (58).

# MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle, descriptive, rétrospective et mono centrique.

## A. Population

### 1. Critères d'inclusion

Les enfants inclus avaient été hospitalisés au moins une fois pour un épisode de dyspnée sifflante, sur la période d'étude de janvier 2015 à mai 2016, à l'hôpital des enfants de Bordeaux. Ils avaient moins de 24 mois lors de l'hospitalisation.

Ils répondaient aux critères d'asthme préscolaire que nous avons définis par :

- au moins 3 épisodes de dyspnée sifflante, ou
- au moins 2 épisodes de dyspnée sifflante avec une notion d'atopie familiale ou personnelle.

### 2. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion étaient :

- les prématurés nés à moins de 37 SA,
- les enfants avec comorbidités telles que : cardiopathie, déficit immunitaire, pathologie neuromusculaire dégénérative, malformation des voies aériennes supérieures et inférieures, laryngo-trachéomalacie sévère, syndrome génétique plus ou moins étiqueté,
- les enfants ayant fait un seul ou deux épisodes de gêne respiratoire sifflante sans notion d'atopie familiale, ou avec diagnostic de bronchiolite aiguë virale unique.

## B. Recueil de données

Concernant la sélection des patients: dans un premier temps, nous avons obtenu la liste de tous les enfants hospitalisés sur l'ensemble du pôle de pédiatrie de Bordeaux, sur la période définie du 01/01/2015 au 01/05/2016 et dont le séjour comportait un diagnostic d'asthme.

L'analyse de donnée a été réalisée en mai 2016 par le service d'information médicale, après avoir obtenu l'accord du chef de pôle de pédiatrie. L'UCAIM a utilisé les codes diagnostics CIM 10 suivants : J450 (asthme de l'enfance, asthme allergique et/ou atopique, bronchite allergique SAI, rhinite allergique avec asthme, rhume de foin avec asthme), J451 (asthme non allergique), J459 (asthme sans précision, bronchite asthmatiforme, hyperactivité bronchique, crise d'asthme) et J46 (asthme aigu grave, état de mal asthmatique, asthme à dyspnée continue). Cette liste comportait 600 patients et 1099 séjours.

Ensuite, une relecture de chaque compte rendu d'hospitalisation informatique validé inclus dans le logiciel Dx Care de chaque patient a été réalisée afin d'inclure nos patients selon les critères décrits.

Les données ont été recueillies sur le logiciel Excel. Elles provenaient des données explicitées du compte rendu informatique d'hospitalisation et elles étaient complétées par les données recueillies lors du questionnaire téléphonique. Elles ont été rendues anonymes.

## C. Questionnaire

Le questionnaire téléphonique s'adressait aux mères des nourrissons répondant aux critères d'inclusion.

Il a été réalisé par téléphone, de juillet 2016 à février 2017. Il durait en moyenne 5 minutes par patient, avec 22 questions. (*Annexe 1*)

Il nous a permis de recueillir : les caractéristiques des patients, la notion d'atopie familiale et personnelle, les principaux facteurs de risque d'asthme préscolaire, les critères de phénotypes d'asthme, les paramètres relatifs à l'hospitalisation, le niveau socioéconomique (inférieur si pas d'étude après le baccalauréat), les antécédents respiratoires et recours aux urgences pour dyspnée sifflante. Enfin, lorsqu'il existait une exposition au tabagisme, la description et la quantification du tabagisme passif de la mère pendant la grossesse et de l'enfant, anténatal et postnatal, les conditions d'aide au sevrage et l'information donnée aux mères sur le risque d'asthme dans le cas de TPAN.

Nous n'avons pas pris en compte l'exposition à la cigarette électronique.

## D. Définition des critères de jugement

### 1. Le critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était la durée d'hospitalisation pour dyspnée sifflante, en jours, normalisée et donc rapportée à l'âge, en mois, soit la durée d'hospitalisation/âge.

Il n'a pas été retenu la durée simple d'hospitalisation totale comme critère de jugement compte tenu du biais suivant : la durée d'hospitalisation de petits nourrissons et de nourrissons s'approchant des 24 mois n'était pas comparable : les critères d'hospitalisation, le terrain et la sévérité n'étant pas les mêmes. Afin d'améliorer la comparabilité, la durée a donc été standardisée avec l'âge.

L'âge considéré était celui de l'hospitalisation si elle était unique, ou celui de la dernière hospitalisation s'il y en avait plusieurs. L'âge maximal était de 24 mois.

Si le patient n'avait été hospitalisé qu'une seule fois, la durée de son hospitalisation était la durée de son séjour. Si le patient avait été hospitalisé plusieurs fois, la durée d'hospitalisation était la durée cumulée de tous ses séjours.

L'étude rétrospective nous permettait d'avoir la confirmation du diagnostic d'asthme préscolaire, chaque épisode de dyspnée sifflante, hospitalisé ou non, étant consigné dans le dossier.

### 2. Les critères secondaires

Les critères secondaires étaient :

- la sévérité de la dyspnée sifflante lors de l'hospitalisation, définie par : une oxygénodépendance, un séjour en réanimation et/ou des complications telles que pneumopathie avérée ou atelectasie.
- le vécu des mères de l'hospitalisation sur le plan du moral et de l'organisation familiale. Il s'agissait d'un score simple sur une échelle de 0 à 5 (0 = "très mal", 5 = "bien").
- l'absentéisme professionnel des parents, les arrêts de travail nécessaires pour accompagner les nourrissons hospitalisés.
- l'âge du premier épisode de dyspnée sifflante.
- le nombre de recours aux urgences pédiatriques pour dyspnée sifflante.

## **E. Analyse statistique**

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels suivants : Excel pour les analyses descriptives, NCSS pour l'analyse univariée par régression linéaire et Sas 9.4 pour l'analyse multivariée, avec l'aide d'une interne de santé publique travaillant à l'ISPED.

Concernant les variables d'intérêt de type qualitatif, nous avons étudié la répartition en effectif et en pourcentage des différentes catégories. Concernant les variables d'intérêt de type quantitatif, la mesure de leur tendance s'appuie sur les calculs de moyenne et de médiane lors des distributions non normales. Leur dispersion est caractérisée par un calcul de l'écart type et de l'intervalle interquartile (Q1 et Q3). Un intervalle de confiance à 95 % est calculé pour chacune des estimations. Pour la comparaison des valeurs, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney (variables quantitatives) et de Fisher (qualitatives).

## **F. Ethique**

L'étude a été déclarée à la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté) et a été soumise et approuvée par un comité d'éthique (groupe publication du Comité d'Ethique du CHU de Bordeaux).

# RESULTATS

## A. Description de la population

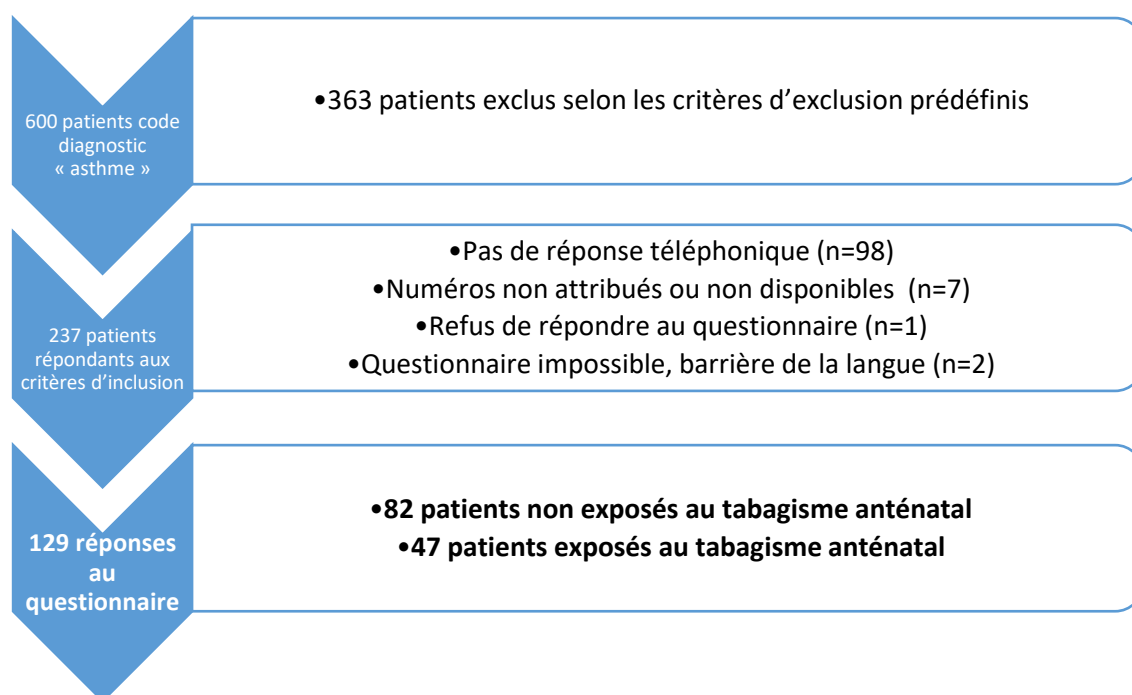


Figure 21 : Diagramme de flux

Tableau 1 : Caractéristiques générales de la population

Caractéristiques	Unités	Cohorte totale (n=129)	Non exposés au TPAN (n=82)	Exposés au TPAN (n=47)	p
Sexe	F	n (%) 37 (29)	29 (35)	8 (17)	0,03
	M	n (%) 92 (71)	53 (65)	39 (83)	
Poids de naissance	kg	3,25 ±0,43 IC(3,04-3,47)	3,35 ±0,42 IC(3,14-3,56)	3,09 ±0,39 IC(2,89-3,29)	0,007
RCIU	n (%)	11 (9)	6 (7)	5 (11)	0,53
Atopie familiale	n (%)	68 (53)	44 (54)	24 (51)	0,85
Niveau socio économique inférieur	n (%)	50 (39)	23 (28)	27 (57)	0,001
Atopie personnelle	n (%)	59 (46)	38 (46)	21 (45)	1
API positif	n (%)	91 (71)	57 (70)	34 (72)	0,84
Score PIAMA ≥ 16	n (%)	31 (24)	16 (20)	15 (32)	0,13
Age moyen pendant l'hospitalisation (si plusieurs hospitalisation: âge de la dernière)	mois	12,8 ±6,1 extrémités [2-24]	13,8 ±7,6	11,2 ±6,9	0,02
Age 1ère Hospitalisation	mois	9,9 ±6,38	10,9 ±6,5	8,4 ±5,9	0,03
Nombre d' hospitalisation	1	n (%) 67 (52)	44 (54)	23 (49)	
	>1	n (%) 62 (48)	38 (46)	24 (51)	
Hospitalisation pour autre motif que respiratoire	n (%)	24 (19)	11 (13)	12 (26)	0,09

\* Score API et PIAMA décrits page 13



Sur 237 patients ayant les critères d'asthme préscolaire, nous avons obtenu 129 réponses au questionnaire, dont 47 (36,4%) nourrissons qui avaient été exposés au TPAN.

Dans la population générale, il y a une majorité de garçons avec un sexe ratio de 2,4 garçons pour 1 fille. Ce ratio se majore à 4,8 dans le groupe exposé au TPAN. Il existe une différence significative dans la répartition des sexes entre les 2 groupes exposé et non exposé. Le poids de naissance moyen dans la cohorte générale est dans les normes (= 3,25 kg), avec une différence de poids de naissance moyens entre les 2 groupes de 260 grammes ( $p=0,0007$ ). Il existe davantage de patients nés hypotrophes dans le groupe exposé (11 % versus 7%) sans différence significative ( $p=0,53$ ). Concernant le terrain atopique et les phénotypes de prédiction d'évolution vers un asthme, nous retrouvons respectivement dans le groupe non exposé puis exposé : atopie personnelle (46% et 45%), atopie familiale (54% et 51%), API positif (70% et 72 %), score PIAMA  $\geq 16$  (20% et 32%), sans différence significative.

Enfin, dans le groupe exposé : le niveau socio-économique inférieur est davantage existant (57% versus 28%,  $p=0,001$ ) ; l'âge moyen d'hospitalisation et l'âge moyen de la première hospitalisation pour dyspnée sifflante est inférieur (11,2 versus 13,8,  $p=0,02$  et 8,4 versus 10,9 mois,  $p=0,03$ ).

## B. Description de l'exposition au tabagisme passif

Tableau 2 : Description de l'exposition au tabagisme passif anténatal, passif des femmes enceintes, postnatal, comportement des femmes enceintes (sevrage ou réduction de consommation), mesure du CO, perception de l'aide au sevrage et de la prévention selon l'exposition au TPAN

Description de l'exposition au tabagisme passif (n=129)	n	%
Absence d'exposition au TPAN	82	63,6
Exposition au TPAN	47	36,4
Exposition au tabagisme passif des femmes enceintes pendant la grossesse	49	38
Exposition au tabagisme passif post natal	56	43,4
Prévention du risque d'asthme si exposition au TPAN	76	58,9
<b>Dans le groupe des non exposés au TPAN (n=82)</b>		
Exposition tabagisme passif des femmes enceintes	18	21,9
Exposition tabagisme passif post natal	10	12,2
<b>Dans le groupe des exposés au TPAN (n=47)</b>		
Exposition au TPAN durant toute la grossesse	41	87,2
Exposition au TPAN durant le premier trimestre uniquement	5	10,6
Sevrage ou réduction de la consommation	39	82,9
Sevrage définitif avant la grossesse ou au début précoce de la grossesse	3	6,3
TPAN et tabagisme passif des femmes enceintes	31	65,9
TPAN et TPPN	46	97,8
TPAN et mesure CO	4	8,5
TPAN et souhait d'un soutien au sevrage	31	65,9
TPAN et prévention du risque d'asthme si TPAN	28	59,6

\* Exposition au tabagisme passif des femmes enceintes = Exposition régulière de l'entourage proche (*Annexe 1, question 19*)

\* Exposition au tabagisme passif post natal = tabagisme des 2 parents (*Annexe 1, question 20*)

\* TPAN et prévention du risque d'asthme = prévention faite par un professionnel de santé, risque d'asthme pour l'enfant si TPAN énoncé clairement (*Annexe 1, question 21*)

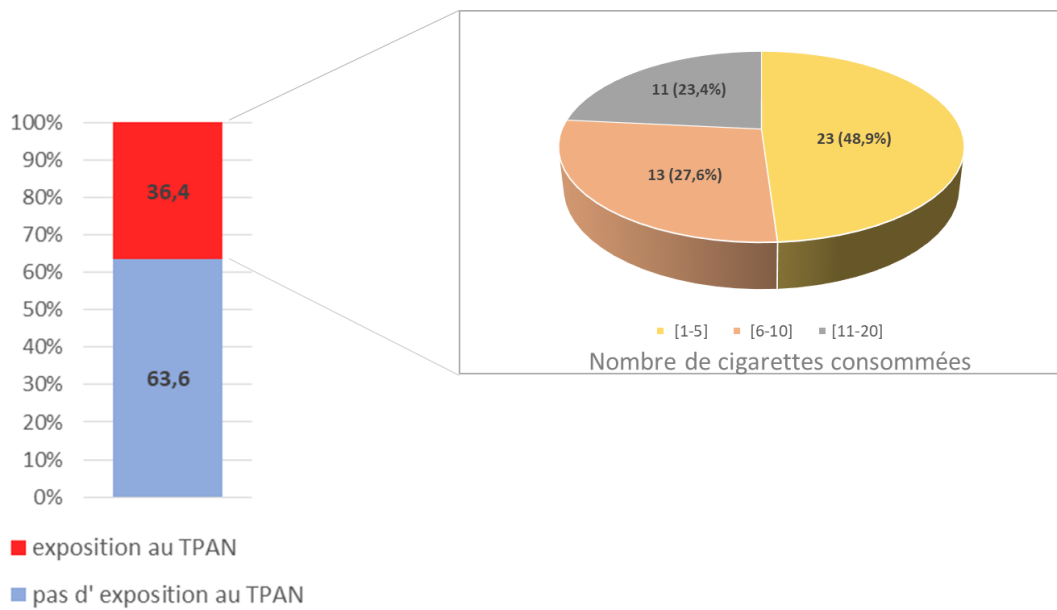


Figure 22 : Répartition et quantification de l'exposition au TPAN

La moyenne de cigarettes déclarées consommées par jour durant toute la grossesse est de  $7,6 \pm 4,7$  (extrêmes [1-20]).

48,9 % ont déclaré avoir fumé moins de 5 cigarettes par jour durant toute la grossesse, 27,6 % entre 6 et 10, 23,4% entre 11 et 20.

### C. Critère de jugement principal

Il existe une différence significative des durées d'hospitalisation/âge entre les groupes exposé au TPAN ou non exposé ( $p = 0,008$ ).



Figure 23 : Durée d'hospitalisation/âge selon l'exposition au TPAN (non exposés n=82, exposés n=47)

Tableau 3 : Description des durées d'hospitalisation selon la quantification du tabagisme et du type d'exposition

Exposition	Durée hospitalisation/âge (médiane, en jours/mois)	Q1-Q3 (jours/mois)	Extrêmes des durées d'hospitalisation/âge (jours/mois)	Extrêmes des durées d'hospitalisation (en jours)
0	0,58	0,3-0,86	[0,13-5,67]	[2-23]
[1-5]	0,78	0,33-1,29	[0,1-2,5]	[2-15]
[6-10]	1,13	0,5-1,4	[0,4-3,6]	[4-21]
[11-20]	1,45	0,56-2,6	[0,21-6,5]	[3-40]
TPAN global	0,9	0,44-1,5	[0,1-6,5]	[2-40]
TPAN et tabac passif	1,17	0,55-1,55		
TPAN et TPPN	0,95	0,44-1,5		
Population totale	0,6	0,35-1,2	[0,1-6,5]	

D'après les données du tableau 3, la médiane de la durée d'hospitalisation/âge dans la cohorte générale est de 0,6 jours/mois avec des extrêmes entre 0,1 et 6,5 jours/mois.

Les médianes de durées d'hospitalisation/âge selon la quantification de l'exposition au TPAN seul augmentent avec l'exposition.

Il existe une différence de 0,2 jours/mois entre le groupe non exposé et celui soumis à une exposition faible [1-5], une différence de 0,35 jours/mois entre le groupe d'exposition faible et le groupe d'exposition modéré

[6-10], et une différence de 0,32 jours/mois entre le groupe d'exposition modérée et le groupe d'exposition importante [11-20].

Les extrémités supérieures des durées d'hospitalisation augmentent également avec l'exposition.

Lorsque le TPAN est associé aux autres types de tabagisme passif, nous constatons une augmentation de la durée d'hospitalisation/âge.

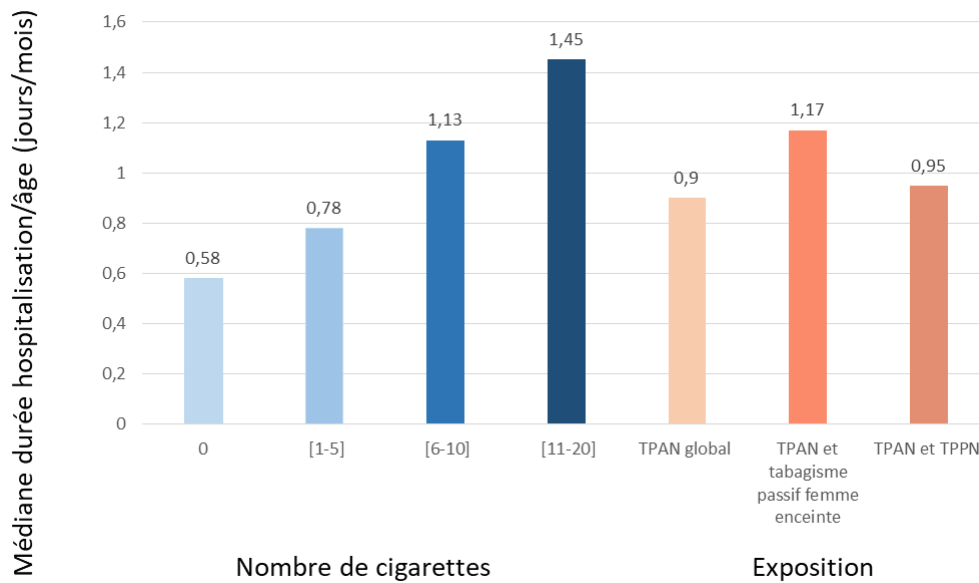


Figure 24 : Description des durées d'hospitalisation/âge selon la quantification du tabagisme et selon le type d'exposition, diagramme

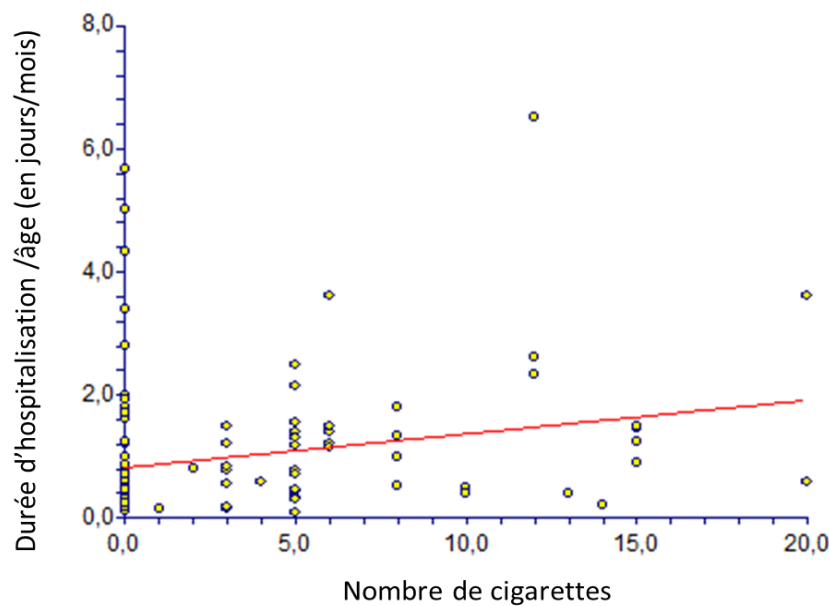


Figure 25 : Corrélation linéaire entre la durée d'hospitalisation/âge en fonction du nombre déclaré de cigarettes consommées pendant la grossesse.

**Selon l'analyse univariée** (figure 23), il existe une relation linéaire entre le TPAN et la durée d'hospitalisation/âge. Le coefficient de corrélation est égal à 0,238, la pente (= slope) est égale à 0,055 avec un p significatif égal à 0,006. La consommation d'une cigarette par jour durant la grossesse est statistiquement associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation de 0,055 jour/mois de vie sur les 2 premières années de vie.

**Selon l'analyse multivariée** (tableau 6), après ajustement sur les facteurs de confusion, cette association positive existe à un moindre effet, la consommation d'une cigarette par jour durant la grossesse est statistiquement associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation de 0,04 jour/mois de vie sur les 2 premières années de vie.

Tableau 4 : Analyse d'association multivariée ajustée sur les facteurs de confusion : durée d'hospitalisation rapportée à l'âge et exposition au TPAN

Variable	$\beta$	p value
<b>Tabagisme passif anténatal/Cigarettes</b>	<b>0.04</b>	<b>0.04</b>
Tabagisme passif pendant grossesse	0.0036	0.98
Tabagisme passif post natal	-0.24	0.27
Sexe masculin	-0.03	0.85
RCIU	0.38	0.17
Atopie familiale	-0.24	0.18
Atopie personnelle	-0.09	0,25

## D. Critères secondaires

Tableau 5 : Critères secondaires selon la quantification du TPAN

Exposition Quantification	Sévérité n ; %	Score vécu de l'hospitalisation <i>Moyenne, IC95</i>	Absentéisme n ; %	Moyenne d'âge du premier épisode en mois <i>Médiane (Q1-Q3)</i>	Recours aux urgences <i>Médiane (Q1-Q3)</i>
0	53 ; 64,6	2,45 ± 1,24 IC(1,82-3,07)	49 ; 59,8	5 (2-8)	2 (1-4)
[1-5]	17 ; 73,9	1,82 ± 1,55 IC(1,04-2,06)	13 ; 56,5	4 (3-6)	2 (1-2)
[6-10]	11 ; 84,6	1,23 ± 1,23 IC(0,61-1,84)	8 ; 61,5	2 (1-5)	3 (3-4)
[11-20]	9 ; 81,8	1,63 ± 1,28 IC(0,99-2,27)	6 ; 54,3	3 (2-5)	3 (1-5)
TPAN global	37 ; 78,7	1,61 ± 1,4 IC(0,91-2,32)	26 ; 55,3	4 (2-6)	2 (1-4)

Selon l'analyse multivariée ajustée sur les facteurs de confusion,

- **Sévérité** : il n'existe pas d'association significative entre l'exposition au TPAN et la sévérité de l'atteinte respiratoire lors de l'hospitalisation : OR= 1,033 et p= 0,67, IC95 (0,890-1,198).
- **Vécu de l'hospitalisation** : il n'existe pas d'association significative entre l'exposition au TPAN et le score du vécu de l'hospitalisation :  $\beta$ = -0,04 et p= 0,32, IC95 (-0,12-0,02).
- **Age du premier épisode de dyspnée sifflante** : il n'existe pas d'association significative entre l'exposition au TPAN et l'âge du premier épisode de gêne respiratoire sifflante :  $\beta$ = -0,12 et p= 0,26, IC95 (-0,33-0,09).
- **Nombre de consultations aux urgences** : il n'existe pas d'association significative entre l'exposition au TPAN et le nombre de consultations aux urgences :  $\beta$ = 0,079 et p= 0,25, IC95 (0,01-0,17).
- **Demande d'arrêt de travail pour accompagner l'enfant, absentéisme professionnel parental** : il n'existe pas d'association significative entre l'exposition au TPAN et le nombre d'arrêts de travail des parents :  $\beta$ = 1,52 et p= 0,43, IC95 (1,25-1,74).

# DISCUSSION

## Population

Concernant la comparabilité de la population entre les 2 groupes exposé et non exposé au TPAN, il existe des différences notables : il y a une majorité de garçons dans le groupe exposé au TPAN. Ces résultats sont corrélés aux données de la littérature : les taux d'hospitalisation pour asthme sont plus élevés chez les garçons que chez les filles (22) et le sexe masculin est un facteur de risque de récurrence de wheezing préscolaire (13). Le poids de naissance est inférieur dans le groupe exposé, mais les poids moyens des 2 groupes restent tout de même dans les normes, sans différence significative pour les patients nés hypotrophes entre les 2 groupes. Nous savons que le TPAN a une influence sur le poids de naissance (33).

Néanmoins, concernant l'atopie et les phénotypes de prédiction vers un asthme ultérieur, les 2 groupes sont comparables, avec l'existence d'une atopie chez la moitié des patients hospitalisés quelle que soit l'exposition. L'API est davantage positif qu'un score de PIAMA élevé. Ces 2 scores, même si évaluant tous 2 le risque d'évolution vers un asthme ultérieur, ne contiennent pas le même nombre de paramètres (PIAMA en contient davantage) et n'ont pas la même spécificité ni probabilité d'évolution.

Dans le groupe exposé au TPAN, ils sont plus nombreux à avoir un score de PIAMA au-dessus du seuil évaluant la probabilité d'évoluer vers un asthme scolaire augmente entre 35 et 60%. Nous savons que le TPAN influence ou représente un facteur de risque de certaines variables dont dépend le score de PIAMA (niveau socioéconomique, atopie, les prématurés ont été exclus mais en font partie).

Nous retrouvons un taux de niveau socio-économique inférieur plus important dans le groupe exposé, les données sont corrélées à celles de la littérature.

L'âge moyen d'hospitalisation se situe entre 8 et 11 mois selon les groupes. Dans le groupe exposé, l'âge moyen d'hospitalisation et l'âge de la première hospitalisation sont inférieurs, nous notons 2 mois de moins par rapport au groupe non exposé, soit un événement respiratoire plus précoce. Il y a autant de patients hospitalisés une seule fois que plusieurs fois dans les 2 groupes. Ils sont plus nombreux dans le groupe exposé à avoir été hospitalisés pour un autre motif.

## Analyse descriptive du tabagisme passif

Notre étude met en évidence un taux de TPAN déclaré important. Il est supérieur à celui des données de la littérature : plus d'un tiers contre 17% selon les données françaises les plus récentes (34).

Si un tiers avaient déclaré fumer au moins 10 cigarettes par jour dans la littérature, nous avons un taux inférieur qui s'approche du quart. La moitié déclare une faible consommation. La plupart des déclarations concernent une consommation tout au long de la grossesse.

Cependant nous savons que ces données ne sont pas comparables à celle de la littérature car ces différences constatées sont soumises à plusieurs biais :

- Le biais de sélection, car nous nous intéressons à des patients qui ont été hospitalisés, différents de la population générale.
- Le biais de déclaration : les femmes des enfants de la cohorte ont-elles déjà été sensibilisées ou déclarent-elles plus facilement leur consommation ?
- Le biais de mémoire, car nous les avons interrogées sur leur consommation datant d'il y a 1 à 2 ans.

Nous constatons que la plupart des enfants qui ont été exposés au TPAN sont par la suite exposés à un tabagisme post natal, ce qui semble malheureusement une suite logique de l'exposition au tabagisme passif.

Les données concernant le sevrage, l'aide au sevrage et l'information sur les risques respiratoires du TPAN soulignent le problème de la prévention et du soutien au sevrage : quelle est leur efficacité, leur réalité, mais surtout ce qu'en retiennent les femmes enceintes. Moins de 10% des femmes enceintes fumeuses ont déclaré avoir effectué une mesure du CO expiré et plus de la moitié ont exprimé le souhait d'un soutien au sevrage plus adapté.

Néanmoins plus de la moitié avaient déjà reçu une information sur le risque respiratoire du TPAN pour l'enfant à naître.

Même si une majorité déclarait avoir diminué sa consommation ou réussi un sevrage le long de la grossesse, elles sont peu nombreuses à avoir arrêté de fumer avant la grossesse.

### **Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude était d'analyser le lien effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur la durée d'hospitalisation de nourrissons de moins de 2 ans, hospitalisés pour dyspnée sifflante dans un contexte d'asthme préscolaire. Nous avons mis en évidence un effet dose.

D'une part, il existe une différence significative de durée d'hospitalisation rapportée à l'âge entre le groupe non exposé et celui exposé au TPAN avec une augmentation de la durée de 54% entre les 2 groupes.

D'autre part, nous avons décrit l'effet dose de diverses façons selon les types d'analyses statistiques:

Nous pouvons l'exprimer tel une relation linéaire, ce qui semblerait le plus pertinent. Dans la figure 25, la régression linéaire révèle une pente, une association positive, significative, mais faible. De plus il existe un point de valeur exceptionnel, un "outlier" qui tend à favoriser cette corrélation positive.

Pour chaque cigarette fumée par jour durant la grossesse, il existe un risque d'augmentation de la durée d'hospitalisation de 0,055 jour par mois de vie sur les 2 premières années de vie du nourrisson. Cette faible association prend de l'ampleur quand l'exposition augmente. Par exemple, pour un nourrisson de 12 mois qui a été exposé à 10 cigarettes par jour en anténatal, il existe un risque d'augmentation de durée d'hospitalisation de 6,6 jours.

L'analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion, sur les autres facteurs de risque d'asthme, perd de la force d'association même si elle reste significative, il persiste tout de même une tendance d'association positive : la durée serait augmentée de 4,8 jours pour 10 cigarettes chez un nourrisson de 12 mois.

Le tableau 3 nous permet de mettre en évidence cet effet dose selon les groupes d'intensité de TPAN, selon les seuils de consommation (faible exposition pour moins de 5 cigarettes, exposition modérée entre 6 et 10, et forte pour plus de 11 cigarettes). Nous constatons que la médiane de durée d'hospitalisation tend à augmenter avec l'exposition. De plus, les extrémités de durée sont maximales dans le groupe de forte exposition. Ces résultats ne sont que descriptifs.

Nous ne mettons pas en évidence de dose seuil au-dessus de laquelle la durée d'hospitalisation augmenterait davantage, ni au-dessous de laquelle il n'y aurait aucun risque. Dans la littérature, l'effet dose est généralement décrit à tous les niveaux (de la physiopathologie à la clinique). Cependant il existe des études contradictoires comme nous l'avons évoqué dans notre introduction, et les seuils d'exposition au TPAN considérés sont variables d'une étude à une autre. Les messages de prévention qui favorisent la diminution du TPAN plutôt que l'arrêt sont discutables.

Nous pouvons donc affirmer notre hypothèse, plus les nourrissons de moins de 2 ans ont été exposés au TPAN, plus la durée de leur hospitalisation pour dyspnée sifflante risque d'être longue.

Nous ne disposons pas de données de la littérature afin de comparer nos résultats, car la plupart des études analysant l'effet du TPAN expriment des paramètres en tant que facteurs de risque ou d'incidence de dyspnée sifflante ou d'asthme.



## **Objectifs secondaires**

Concernant les critères secondaires, les associations de l'analyse multivariée ne sont pas significatives. Les résultats exprimés dans le tableau 5 selon la catégorisation de la quantification mettent en évidence cette tendance d'effet dose.

Le taux de sévérité tend à augmenter (il y a 20 % de différence entre le groupe non exposé et le groupe exposé à une forte consommation), la moyenne du score du vécu de l'hospitalisation tend à diminuer (elle reste inférieure à 2,5 ; les hospitalisations restent difficiles pour tous) ainsi que la médiane d'âge du premier épisode sifflant, la médiane du recours aux urgences tend à augmenter.

Le taux d'absentéisme est par contre similaire dans tous les groupes, légèrement inférieur dans le groupe exposé, cela peut être corrélé au niveau socioéconomique.

## **Points forts**

Cette étude nous a permis de renforcer notre ressenti initial sur les hospitalisations plus longues chez les enfants ayant été exposés au TPAN, même si l'association est faible. C'est la seule à notre connaissance à s'intéresser de plus près à la quantification du TPAN dans une cohorte de nourrissons hospitalisés.

Elle pourrait participer à un message de prévention pour les familles, les futures mères, et les équipes médicales et paramédicales qui entourent ces familles.

Le critère de jugement principal a pu être standardisé à l'âge afin d'améliorer la comparabilité.

La question de la consommation seuil nous paraît importante car il semble que le message "moins consommer entraîne moins de risque" est trop communément admis, alors qu'une faible consommation de cigarettes a des répercussions sur le développement foetal. Nous rejoignons en ce sens les résultats de l'étude récente de l'équipe parisienne qui a démontré que même un faible TPAN était associé à une réduction du poids de naissance (34).

Cette étude permet de mettre l'accent sur le tabagisme passif anténatal, car même si tous les tabagismes passifs doivent rester un combat, le TPAN est un facteur de risque précoce, modifiable, le premier sur lequel tous les acteurs de santé doivent principalement agir.

La large durée d'inclusion (un an et demi) recouvre plusieurs saisons et permet de diminuer le facteur de confusion épidémique.

Nous avons eu la moitié de réponses au questionnaire après la sélection des patients qui répondaient aux critères d'inclusion. De plus le questionnaire téléphonique a été largement accepté par les mères, elles semblaient volontaires pour répondre, en exprimant certes parfois de la culpabilité. Il y avait une certaine proximité via ce biais téléphonique.

## **Biais et limites**

Cette étude comporte plusieurs biais et limites.

Il s'agit d'une analyse descriptive qui ne s'intéresse qu'à une unique cohorte de malades ; il n'y a pas de cohorte saine pour une vraie analyse de cohorte, mais le choix du critère de jugement étant la durée d'hospitalisation, il ne nous permettait pas d'inclure des sujets sains.

Si le nombre total de patients et d'exposés au TPAN avait été supérieur, plus de puissance aurait pu permettre de mettre en évidence un effet dose plus important.

Les 2 groupes ne sont pas comparables sur tous les points ce qui constitue le principal biais d'interprétation des résultats. La durée d'hospitalisation peut être influencée par un niveau social défavorisé.

Les autres biais présents sont celui de sélection, de mémoire, de déclaration (43,59). Nous savons que la nature déclarative du TPAN entraîne une sous-déclaration de la consommation, due à la culpabilité et à la sous-estimation du risque. Des études ont montré que le mode déclaratif seul sous-estimait de 20 % le nombre de femmes fumeuses et de 50 % le nombre de cigarettes fumées (32).

Notre résultat principal de l'analyse univariée ne prend pas en compte tous les autres facteurs de confusion qui augmentent le risque d'asthme préscolaire. Concernant ces facteurs de confusion, dans l'analyse multivariée, nous n'avons pas tenu compte de tous les variables d'ajustement qui ont été décrites dans la littérature, comme le lieu de résidence, la présence de moisissures dans la chambre de l'enfant, l'ethnie, l'allaitement maternel, la saison, le nombre de frères et sœurs, la collectivité, les animaux (49).

Nous avons choisi de ne nous intéresser qu'aux nourrissons de moins de 2 ans car cette tranche d'âge est la plus touchée par les hospitalisations pour exacerbation sifflante. Cependant nous ne devons pas négliger pour autant le risque ultérieur d'asthme pour ces enfants (49).

L'étude ne s'intéresse qu'au TPAN, nous avons tenu compte grâce à l'analyse multivariée des autres types de tabagismes passifs, facteurs influençant également le risque de wheezing. Mais les autres types d'exposition nocive pour le fœtus n'apparaissent pas dans l'étude telles que les autres consommations de la femme enceinte (alcool, drogues, polluants de l'environnement) (60).

Le score du vécu d'hospitalisation n'est pas validé.

Le coefficient de corrélation de l'analyse univariée est faible (inférieur à 0,3).

Ce travail n'aborde pas les traitements de l'asthme préscolaire. Il est important de souligner que le tabagisme passif réduit l'efficacité des CSI.

Enfin, l'étude n'est pas extrapolable à l'ensemble d'une population pédiatrique qui regrouperait les prématurés et autres nourrissons avec comorbidités que nous avons exclus afin de limiter les facteurs de confusion. Dans la vraie vie, il est difficile de séparer l'action des différents types de tabagisme passif.

### **Impact pour la santé et la pratique, nouvelles questions**

Ce travail nous permet d'aborder les points essentiels de la prévention, des temps du sevrage et des acteurs impliqués.

Le tabagisme passif est un problème de santé publique. En France, il est responsable de la mort prématurée de 3000 personnes par an (28). Il est responsable d'un tiers des morts prématurées des enfants qui sont plus vulnérables que les adultes à ce type d'exposition environnementale (61).

Plusieurs mesures ont été mises en place ces dernières années afin d'améliorer le dispositif de prévention.

- En 2007 est entrée en vigueur l'interdiction de fumer dans les lieux publics.
- La loi relative à la politique de santé publique de 2014 prévoyait de soustraire toutes les femmes enceintes non fumeuses à un environnement professionnel fumeur avec un aménagement de poste de travail.
- Depuis 2010 le message à destination des femmes enceintes sur les paquets de tabac fait apparaître une photo de fœtus.
- Depuis 2011 l'Assurance maladie prend en charge les traitements par substituts nicotiques pour les femmes enceintes à hauteur de 150 euros par année civile. Ces substituts sont proposés en seconde intention en cas d'échec d'autres méthodes car ils évitent la toxicité du monoxyde de carbone ; mais la preuve de leur efficacité dans l'aide au sevrage pendant la grossesse n'est pas significative.

La grossesse étant considérée comme un événement majeur de la vie des femmes, elle peut intervenir dans l'arrêt du tabagisme, puisque presque la moitié des fumeuses réussissent le sevrage avant la grossesse. Les professionnels de santé doivent pouvoir donner des conseils et des informations lors de la consultation préconceptionnelle aux femmes enceintes fumeuses tout au long de la grossesse car toutes les actions engagées ont un effet sur le taux de sevrage, quel que soit l'âge gestationnel. Un des obstacles majeurs au dialogue concernant le sevrage tabagique est la crainte de blesser la femme enceinte car l'échec d'un sevrage peut être ressenti comme culpabilisant, tant pour la patiente que pour le médecin. Il est conseillé d'éviter les conseils culpabilisants, de faire de l'écoute active et de proposer des aides individualisées.

Les objectifs présentés sont de plusieurs types :

- conseils et informations délivrés à la patiente sur des supports variés : fiches, ressources électroniques ou appels téléphoniques, accompagnés de thérapie comportementale ou d'aide motivationnelle à différents degrés,
- informations et conseils adaptés au stade de la fumeuse dans son cycle de sevrage,
- informations données à la femme sur son degré de tabagisme par une mesure objective ; la mesure du monoxyde de carbone dans l'air expiré est intéressante en raison de son caractère non invasif, de sa simplicité de réalisation, de l'expression immédiate des résultats en ppm et de son faible coût.
- aide pharmacologique donnée à la patiente, comme la nicotine en cas de dépendance nicotinique, support social et entretien motivationnel,
- encouragement des professionnels de santé à s'investir sur le sujet,
- orienter et renforcer les liens avec les unités de tabacologie,
- participation du conjoint dans la prise en charge
- prévention de la rechute, enjeu majeur pour les femmes ayant réussi leur sevrage sans l'aide des professionnels (38).

La cigarette électronique n'est pas une solution car il persiste la toxicité due à la nicotine (36).

D'autres types de prévention et d'aide au sevrage ont été exposés : plusieurs méta-analyses ont évalué l'impact d'interventions spécialisées au sein des familles sur la réalité d'un sevrage et le gain pour la santé des enfants.

Par exemple, l'une d'elle, sur 18 essais analysés, révélait un taux d'arrêt de 23,1% dans le groupe avec intervention versus 18,4 % dans le groupe contrôle. Les sous-groupes avec de meilleurs résultats étaient : les familles avec des enfants âgés de 4 à 17 ans, si l'objectif principal était l'arrêt, les interventions offrant des médicaments et celles avec un suivi prolongé (62).

La notion de "teachable" moment semble intéressante : il existe des circonstances au cours desquelles peuvent s'opérer un changement positif de comportement (63). Cette notion s'attache à 3 concepts clés : la perception du risque, la réponse émotionnelle, et la prise de conscience de l'urgence à changer. Il peut s'agir d'un contexte, d'une opportunité qui favorise cette prise de conscience (64). La motivation d'arrêter de fumer est plus importante si les parents réalisent que cela engendrerait un bénéfice pour la santé de leur enfant.

La grossesse est un élément clé de sevrage qui permet une prise en charge précoce, mais le temps de l'hospitalisation d'un enfant constitue également une opportunité pour identifier les parents fumeurs et leur proposer une aide au sevrage adaptée (65).

Le pédiatre se doit d'être un acteur privilégié de la lutte anti-tabac puisqu'il va suivre l'enfant depuis sa naissance jusqu'à l'adolescence. De plus son influence est grande chez les parents et s'il sait trouver des arguments convaincants et s'entourer d'aides efficaces, il a la possibilité d'influer sur le comportement tabagique des parents et du futur adulte dont il a la charge (66).

En dehors de la difficulté du sevrage liée aux parents, il existe la difficulté liée aux soignants, par défaut de formation au sevrage, de manque de temps car l'aide au sevrage est chronophage. Une étude randomisée a évalué l'impact d'un programme d'éducation au sevrage tabagique de pneumopédiatres et d'infirmières dans un hôpital des enfants de Philadelphie et décrivait des résultats significatifs. Le groupe formé avait une meilleure approche des parents fumeurs, un niveau plus élevé des conseils délivrés et une aide concrète à l'aide au sevrage (67).

Les efforts de prévention doivent redoubler, et probablement passer par une formation minimale des acteurs de santé, pour l'évaluation du tabagisme, des conseils adaptés, l'organisation des convocations sur un créneau dédié.

Le point économique doit également être abordé. Le tabagisme passif a un coût important en termes de morbidité et mortalité pédiatrique. Une estimation indiquait que le tabagisme parental était responsable chez l'enfant, tous les ans, d'un excès de maladie et de décès en rapport avec un faible poids de naissance (46000 cas), avec les morts inattendues du nourrisson (2000 cas), les bronchiolites à VRS (22000 hospitalisations, 1100 décès), l'asthme (1,8 millions de consultations externes et 14 décès) (68).

Les atteintes respiratoires dues au tabagisme passif maternel seraient responsables d'une dépense de plus de 660 millions de dollars par an (28). Une étude s'est intéressée aux différences de coûts d'hospitalisation entre des enfants exposés et non exposés au TPAN. Les enfants exposés étaient plus longtemps hospitalisés durant leur première année de vie (motif d'hospitalisation non décrit), les coûts étaient donc supérieurs, avec un effet dose (69).

La supplémentation en vitamine C pendant la grossesse permettrait-elle de diminuer les conséquences respiratoires du TPAN ? Des études ont eu lieu avec des résultats positifs, mais le mécanisme de l'effet protecteur n'est pas élucidé (47).

Enfin, d'autres études complémentaires sembleraient intéressantes :

- une étude prospective, qui inclurait les patientes et futurs petits patients dès la grossesse et permettrait un suivi prospectif de quelques années,
- une étude permettant d'analyser le lien effet dose via des marqueurs d'exposition du TPAN néonataux et l'évolution vers un asthme préscolaire,
- une étude s'intéressant plus au versant économique intégrant le recours aux soins plus global en tenant compte des consultations pour dyspnées sifflantes, la consommation de traitements.
- une étude proposant une aide au sevrage des parents fumeurs adaptée au cours de l'hospitalisation d'un enfant et d'analyser l'évolution du tabagisme passif pour l'enfant hospitalisé et pour les enfants à venir à long terme.

## CONCLUSION

Le tabagisme passif anténatal, comme toute forme de tabagisme passif, a des conséquences respiratoires et générales sur l'enfant. L'asthme préscolaire et le tabagisme passif anténatal demeurent deux problèmes de santé publique qui sont dépendants l'un de l'autre car trop d'enfants sont encore soumis au tabagisme passif.

Le tabagisme passif anténatal, sujet préoccupant, est un facteur de risque modifiable. L'effet dose dépendant est décrit à tous les niveaux, des anomalies de développement jusqu'à la pathologie respiratoire.

Cette étude a permis de mettre en évidence un effet dose entre le tabagisme passif anténatal et la durée d'hospitalisation pour dyspnée sifflante de nourrissons de moins de 2 ans qui ont un asthme préscolaire. L'association est modérée et limitée par la taille de l'échantillon et par plusieurs biais, mais elle existe : un nourrisson de 12 mois exposé à un tabagisme anténatal de 10 cigarettes par jour a une durée d'hospitalisation de 6 jours plus longue qu'un nourrisson non exposé au tabac.

D'autres études seraient nécessaires pour affiner les résultats. Mais l'objectif est surtout de trouver des moyens pour des aides au sevrage plus intenses et efficaces qui permettraient de faire diminuer le nombre d'enfants exposés au tabagisme passif. Il faut poursuivre nos efforts de prévention et espérer qu'ils soient intégrés par la population cible. Le pédiatre est en première ligne pour véhiculer des messages de prévention et apporter une sensibilisation au sevrage des parents pendant l'hospitalisation des enfants pour problèmes respiratoires.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Questionnaire

*Les réponses obtenues étaient qualitatives ("oui" ou "non"), ou quantitatives.*

1. Quel est le poids de naissance de l'enfant ?
2. Etes-vous (parents ou fratrie) asthmatiques ?
3. Avez-vous (père ou mère) fait des études après le bac ?
4. Votre enfant a-t-il ou a-t-il eu de l'eczéma ?
5. A-t-il déjà une/des allergie(s) connue(s) et confirmée(s) ?
6. A quel âge a-t-il fait son premier épisode de dyspnée sifflante ?
7. Combien d'épisodes de dyspnée sifflante durant une année votre enfant a-t-il eu : plus ou moins de 4 épisodes ?
8. Avez-vous l'impression qu'il a toujours un rhume avant de siffler ?
9. Combien de fois a-t-il été hospitalisé pour dyspnée sifflante ?
10. Combien de fois l'avez-vous emmené aux urgences pour ce même motif ?
11. Avez-vous dû vous mettre en arrêt de travail pour cette/ces hospitalisation(s) ?
12. Comment avez-vous vécu cette hospitalisation sur le plan moral et organisationnel sur une échelle de 0 (très mal) à 5 (bien) ?
13. A-t-il été hospitalisé pour une autre cause ?
14. Avez-vous fumé (cigarettes classiques) pendant la grossesse ?
15. Si oui, à quels trimestres ? 1, 2, 3, les 3 ?
16. Combien de cigarettes par jour avez-vous consommées en moyenne ?
17. Avez-vous réduit votre consommation par rapport à celle d'avant la grossesse ou avez-vous réussi un sevrage ?
18. Avez-vous réalisé une mesure du CO monoxyde de carbone expiré lors de votre grossesse ?
19. Votre entourage proche a-t-il fumé en votre présence régulièrement pendant votre grossesse ?
20. Fumez-vous ou l'entourage proche actuellement en présence des enfants ?
21. Un professionnel de santé vous a-t-il déjà dit que le tabac pendant la grossesse pouvait augmenter le risque d'asthme pour l'enfant à naître ?
22. Auriez-vous préféré plus de soutien pour une aide au sevrage ?

## Annexe 2 : Composition du tabac et courants de fumée



Figure 26: Les différents composants d'une cigarette. (70)

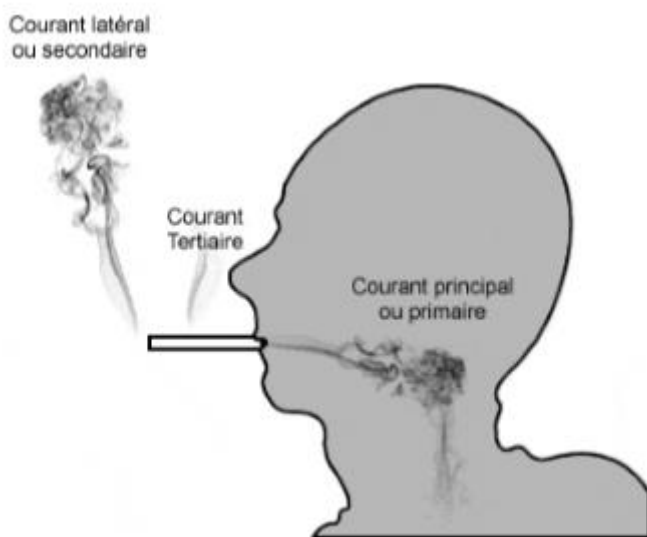


Figure 27 : Les différents courants de fumée de cigarette : la fumée du tabac prise directement par le fumeur (courant primaire), celle qui s'échappe latéralement de la cigarette (courant secondaire), la fumée rejetée par le fumeur (courant tertiaire). (70)

## BIBLIOGRAPHIE

1. Asthme de l'enfant de moins de 36 mois : Diagnostic, traitement et prise en charge en dehors des épisodes aigus. Recommandations HAS 2009.
2. Tabachnik E, Levison H. Postgraduate course presentation. Infantile bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1981;67:339-47.
3. Ducharme F. Le diagnostic et la prise en charge de l'asthme chez les enfants d'âge préscolaire. Société Canadienne de pédiatrie, <http://www.cps.ca/fr/documents/position/asthme-chez-les-enfants-d-age-prescolaire> ; 2015 [consulté 11/10/2017].
4. Verstraete M, Cros P, Gouin M et al. Prise en charge de la bronchiolite aiguë du nourrisson de moins de 1 an : actualisation et consensus médical au sein des hôpitaux universitaires du Grand Ouest (HUGO). *Arch Pédiatrie* 2014;21:53-62.
5. GINA Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Glob Initiast Asthma <http://ginasthma.org/2017-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>; 2017 [consulté 11 oct 2017].
6. Bara I. Pathophysiology of bronchial smooth muscle remodelling in asthma. *Eur Respir J* 2010; 36: 1174-1184.
7. Asthma NAE and PP Third Expert Panel on the Diagnosis and Management of. Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute (US) 2007.
8. Brand PLP, Caudri D, Eber E et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Respir J* 2014;43:1172-7.
9. Geerdink RJ, Pillay J, Meyaard L et al. Neutrophils in respiratory syncytial virus infection : A target for asthma prevention. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:838-47.
10. Just J. Les différents phénotypes de l'asthme du nourrisson. *Revue Française d'allergologie* 2009;49:250-3.
11. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et al. Asthma and Wheezing in the First Six Years of Life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
12. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax* 1997;52:946-52.
13. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach, ERS Task Force. *Eur Respir J* 2008;32:1096-110.
14. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet* 2007;370:758-64.
15. Just J, Saint Pierre P, Amat F et al. What lessons can be learned about asthma phenotypes in children from cohort studies? *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:300-5.
16. Hafkamp-de Groen E, Lingsma HF, Caudri D et al. Predicting asthma in preschool children with asthma-like symptoms: validating and updating the PIAMA risk score. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:1303-1310.
17. Raheison C. Tabagisme, asthme et phénotypes associés, approche épidémiologique. *Rev Mal Respir* 2003;20:233-47.



18. Afrite A, Allonier C. L'asthme en France en 2006: prévalence, contrôle et déterminants. <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1820.pdf> ; 2011. [Consulté 28/12/17].
19. Ducharme FM, Tse SM, Chauhan B. Diagnosis, management, and prognosis of preschool wheeze. *The Lancet* 2014;383:1593-604.
20. Global Asthma Report 2014. [www.globalasthmanetwork.org](http://www.globalasthmanetwork.org). [Consulté 28/12/17].
21. Delmas MC. Epidémiologie, asthme, prévalence. <http://invs.santepubliquefrance.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Asthme/Surveillance-epidemiologique-de-l-asthme-en-France> ; 2017. [Consulté 04/11/17]
22. Delmas M-C, Guignon N, Leynaert B, Moisy M, Marguet C, Fuhrman C. Augmentation de la prévalence de l'asthme chez le jeune enfant en France. *Rev Mal Respir* 2017;34:525-34.
23. Joseph M. Connaissances parentales et effets d'une intervention éducative précoce dans l'asthme aux urgences pédiatriques du CHU de Bordeaux [thèse] Bordeaux Segalen ; 2014.
24. Castro-Rodriguez JA, Forno E, Rodriguez-Martinez CE et al. Risk and Protective Factors for Childhood Asthma: What Is the Evidence? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:1111-1122.
25. Beasley R, Semprini A, Mitchell EA. Risk factors for asthma: is prevention possible? *The Lancet* 2015;386:1075-85.
26. Jurado D, Muñoz C, Luna J de D et al. Is maternal smoking more determinant than paternal smoking on the respiratory symptoms of young children? *Respir Med* 2005;99:1138-44.
27. Lodge CJ, Bråbäck L, Lowe AJ, et al. Grandmaternal smoking increases asthma risk in grandchildren: A nationwide Swedish cohort. *Clin Exp Allergy* 2017; 1-8.
28. Bosdure E, Dubus J. Les effets du tabac chez l'enfant. *Rev Mal Respir* 2006; 23:694-704.
29. Lux A, Henderson A, Pocock S, the A. Wheeze associated with prenatal tobacco smoke exposure: a prospective, longitudinal study. *Arch Dis Child* 2000;83:307-12.
30. Vardavas CI, Hohmann C, Patelarou E et al. The independent role of prenatal and postnatal exposure to active and passive smoking on the development of early wheeze in children. *Eur Respir J* 2016;48: 115-124.
31. Hofhuis W. Adverse health effect of prenatal and postnatal tobacco smoke exposure on children. *Arch Dis Child* 2003;88:1086-90.
32. Grossesse et tabac. Conférence de consensus HAS 2004.
33. Windham GC, Hopkins B, Fenster L, et al. Prenatal active or passive tobacco smoke exposure and the risk of preterm delivery or low birth weight. *Epidemiol Camb Mass* 2000;11:427-33.
34. Berlin I, Golmard J-L, 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;19:518-24.
35. Le Roux P. Le tabagisme passif in utero : ses effets. *Lett Pneumol* 2001;4:157-60.
36. L. Réfabert. Lutte contre le tabagisme passif, électronique ou pas. Comment motiver les parents ? *Réal Pédiatriques* 2016.

37. Blondel B Kermarec M. Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Enquête nationale périnatale.[http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les\\_naissances\\_en\\_2010\\_et\\_leur\\_evolution\\_depuis\\_2003.pdf](http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf) ; 2010 [consulté 26/06/2017].
38. Grangé G, Berlin I. Sevrage tabagique chez la femme enceinte. *Revue du prat* 2015.
39. E. Blanchard. Smoking during pregnancy: prevalence and temporal evolution linked with social disparities in developed countries [thèse]. Paris : Pierre et Marie Curie ; 2015.
40. Dumas A. Tabac grossesse et allaitement: exposition, connaissances et perceptions des risques. *Invs santé/beh/2015*. 2015.
41. Pierre Nys. Sevrage tabagique chez la femme enceinte. *Rev Médecine Générale* 2010;272:172-82.
42. C. Metz-Favre. Les marqueurs d'exposition au tabagisme passif. *Rev Mal Respir* 2005;22:81-92.
43. Spanier AJ, Kahn RS, Xu Yet al. Comparison of biomarkers and parent report of tobacco exposure to predict wheeze. *J Pediatr* 2011;159:776-82.
44. Carlsten C, Dimich-Ward H, DyBuncio A et al. Cotinine versus questionnaire: early-life environmental tobacco smoke exposure and incident asthma. *BMC Pediatr* 2012;12:187-92.
45. Delacourt C, Bourbon J. Développement alvéolaire normal et pathologique. *Rev Mal Respir* 2003;20:373-83.
46. Elliot J, Vullermin P, Robinson P. Maternal cigarette smoking is associated with increased inner airway wall thickness in children who die from sudden infant death syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:802-6.
47. Gibbs K, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Impact of Tobacco Smoke and Nicotine Exposure on Lung Development. *Chest* 2016;149:552-61.
48. Sekhon HS, Jia Y, Raab R et al. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999;103:637-47.
49. Underner M, Perriot J, Peiffer G et al. Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme. *Rev Mal Respir* 2015;32:110-37.
50. Sekhon HS, Proskocil BJ, Clark JA, et al. Prenatal nicotine exposure increases connective tissue expression in foetal monkey pulmonary vessels. *Eur Respir J* 2004;23:906-15.
51. Fauroux, B. Tabac, développement pulmonaire foetal et pathologie pulmonaire de l'enfant. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2008;32:122-8.
52. Brown RW, Hanrahan JP, Castile RG et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on passive respiratory mechanics in early infancy. *Pediatr Pulmonol* 1995;19:23-8.
53. Billaud N. Quelles sont les conséquences à court, moyen et long terme du tabagisme pendant la grossesse ? Quelles sont les autres conséquences à long terme du tabagisme in utero ? *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction* 2005;34:234-240.
54. Taylor B, Wadsworth J. Maternal smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch Dis Child* 1987;62:786-91.
55. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44.

56. Lannerö E, Wickman M, Pershagen G, et al. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life. *Respir Res*. 2006;7:3-8.
57. Lewis S, Richards D, Bynner J, et al. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995;8:349-56.
58. Lanari M, Vandini S, Adorni F et al. Prenatal tobacco smoke exposure increases hospitalizations for bronchiolitis in infants. *Respir Res* 2015;16:152.
59. Wong M, Koren G. Bias in maternal reports of smoking during pregnancy associated with fetal distress. *Can J Public Health Rev* 2001;92:109-12.
60. Dereumeuax C. Surveillance biologique de l'exposition des femmes enceintes françaises aux polluants de l'environnement: résultat du volet périnatal du programme national de biosurveillance mis en oeuvre au sein de la cohorte Elfe. *Toxicol Anal Clin* 2017;29:496-516.
61. Boldo E, Medina S, Öberg M et al. Health Impact assessment of environmental tobacco smoke in european children: sudden infant death syndrome and asthma episodes. *Public Health Rep* 2010;125:478-87.
62. Rosen LJ, Noach MB, Winickoff JP et al. Parental smoking cessation to protect young children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:141-52.
63. Kells M, Rogers J, Oppenheimer SC et al. The teachable moment captured: a framework for nurse-led smoking cessation interventions for parents of hospitalized children. *Public Health Nurs Boston Mass* 2013;30:468-73.
64. Kanis J, Byczkowski T, Mahabee-Gittens EM. Motivation to quit smoking in parental smokers in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2014;30:546-51.
65. Ralston S, Roohi M. A randomized, controlled trial of smoking cessation counseling provided during child hospitalization for respiratory illness. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:561-6.
66. Juchet A, Micheau P, Brémont F et al. Quelle peut être la place du pédiatre dans la lutte anti-tabac? *Journal de pédiatrie et de puériculture* 2011;14:104-109.
67. Gordon JS, Mahabee-Gittens EM, Andrews JA et al. A randomized clinical trial of a web-based tobacco cessation education program. *Pediatrics* 2013;131:455-462.
68. Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and Children: an economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:648-53.
69. Petrou S, Hockley C, Mehta Z et al. The association between smoking during pregnancy and hospital inpatient costs in childhood. *Soc Sci Med* 2005;60:1071-85.
70. Domime M. Evaluation de l'information donnée par le médecin généraliste aux parents sur les risques de développement d'asthme de leur enfant en cas de tabagisme passif, proposition au sevrage. [Thèse]. Paris: Pierre et Marie Curie ; 2013.

## ABSTRACT

### **Analysis of the dose response relation of prenatal tobacco smoke exposure on the hospitalization of infants under 2 years of age for wheezing dyspnea, at the CHU de Bordeaux**

**Introduction :** Preschool wheezing is a multifactorial disease whose expression depends on the environment. The frequency of hospitalization for wheezing increases. Prenatal tobacco smoke exposure increases the risk of asthma, there would be a dose response relation associated with this risk. 17% of women still report smoking during pregnancy. The objective of this study is to analyze the dose response relation of prenatal tobacco smoke exposure on the duration of hospitalization for wheezing in asthmatic infants under 24 months of age. The other objectives focus on the dose response relation on other parameters associated with the conditions of hospitalization and access to healthcare.

**Methods :** It is an observational retrospective and mono-centric study. Included patients were infants with pre-school asthma, under 24 months, who had been hospitalized for at least one episode of wheezing, from January 2015 to May 2016 at the Bordeaux children's Hospital. Data collection was performed through a phone questionnaire directed to mothers of hospitalized infants. The primary endpoint was the ratio of the duration of the hospitalization stay, in days, to age, in months.

**Results :** Out of 237 patients meeting the inclusion criteria, we obtained 129 responses to the questionnaire. 36.4% had been exposed to prenatal tobacco smoke exposure compared to 63.6% unexposed. The average number of cigarettes consumed daily during pregnancy was  $7.6 \pm 4.7$  (full range [1-20]). Between the 2 groups, there was a significant difference in the duration of the hospitalization stay/age : 0.58 days / month in the unexposed group versus 0.9 days / month in the exposed group,  $p = 0.008$ . In univariate analysis, the consumption of one cigarette per day during pregnancy was statistically associated with an increase in the duration of hospitalization of 0.055 days / month over the first 2 years of life (slope = 0.055, correlation coefficient = 0.238,  $p = 0.006$ ). In multivariate analysis, after adjusting for confounding factors, this positive association still existed but with less effect ( $\beta = 0.04$ ,  $p = 0.04$ ). Analysis of the secondary endpoints revealed a dose response relation between prenatal tobacco smoke exposure and the severity of the dyspnea during the hospitalization, maternal experience, age of first wheezing episode, use of emergency department.

**Discussion :** We have demonstrated a dose response relation between prenatal tobacco smoke exposure and the duration of hospitalization. This association is moderate, limited by several biases, but it exists. A 12-month-old infant exposed to maternal smoking of 10 cigarettes per day has a 6-day longer hospital stay for asthma than an unexposed infant. We must continue our prevention efforts and hope that they are integrated by the target population. The pediatrician is in the front line to convey prevention messages during the hospitalization of children for respiratory problems.

**Key Words :** *Maternal smoking, Prenatal tobacco smoke exposure, Preschool wheezing, Dose response relation, Duration of hospitalization stay.*

## RESUME

**Introduction :** L'asthme préscolaire est une maladie multifactorielle dont l'expression est dépendante de l'environnement. La fréquence d'hospitalisation pour dyspnée sifflante augmente. Le tabagisme passif anténatal (TPAN) est un facteur de risque d'asthme, il existerait un effet dose associé à ce risque. 17 % des femmes déclarent encore fumer durant leur grossesse. L'objectif de cette étude est d'analyser le lien effet dose de l'exposition au tabagisme passif anténatal sur la durée d'hospitalisation pour dyspnée sifflante de nourrissons asthmatiques de moins de 24 mois. Les autres objectifs s'intéressent au lien effet dose sur d'autres paramètres associés aux conditions d'hospitalisation et de recours aux soins.

**Matériel et méthodes :** Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et mono centrique. Les patients inclus étaient des nourrissons avec asthme préscolaire de moins de 24 mois qui avaient été hospitalisés pour un ou plusieurs épisodes de dyspnée sifflante, de janvier 2015 à mai 2016 à l'hôpital des enfants de Bordeaux. Le recueil de données a été réalisé par le biais d'un questionnaire téléphonique s'adressant aux mères des nourrissons hospitalisés. Le critère de jugement principal était le rapport de la durée d'hospitalisation, en jours, rapportée à l'âge, en mois.

**Résultats :** Sur 237 patients répondant aux critères d'inclusion, nous avons obtenu 129 réponses au questionnaire. 36,4% avaient été exposés au TPAN, contre 63,6% non exposés. La moyenne des cigarettes déclarées consommées par jour durant toute la grossesse était de  $7,6 \pm 4,7$  (extrêmes [1-20]). Il existait une différence significative des durées d'hospitalisation/âge entre les 2 groupes, soit 0,58 jours/mois dans le groupe non exposé contre 0,9 jours/mois dans le groupe exposé,  $p = 0,008$ . En analyse univariée, la consommation d'une cigarette par jour durant la grossesse était statistiquement associée à une augmentation de la durée d'hospitalisation de 0,055 jour/mois de vie sur les 2 premières années de vie (pente = 0,055, coefficient de corrélation=0,238,  $p=0,006$ ). En analyse multivariée, après ajustement sur les facteurs de confusion, cette association positive existait mais à un moindre effet ( $\beta=0,04$ ,  $p=0,04$ ). L'analyse des critères secondaires révélait une tendance d'effet dose entre le TPAN et la sévérité de l'atteinte respiratoire pendant l'hospitalisation, le vécu des mères, l'âge du premier épisode sifflant et le recours aux urgences pour dyspnée sifflante.

**Discussion :** Nous avons mis en évidence un lien effet dose entre le TPAN et la durée d'hospitalisation. Cette association est modérée, limitée par plusieurs biais, mais elle existe. Un nourrisson de 12 mois exposé à un tabagisme anténatal de 10 cigarettes par jour a une durée d'hospitalisation pour asthme de 6 jours plus longue qu'un nourrisson non exposé. Il faut poursuivre nos efforts de prévention et espérer qu'ils soient intégrés par la population cible. Le pédiatre est en première ligne pour véhiculer des messages de prévention pendant l'hospitalisation des enfants pour problèmes respiratoires.

**Mots clés :** *Tabagisme passif anténatal, Asthme préscolaire, Effet dose, Durée d'hospitalisation.*