

ACADEMIE DE VERSAILLES
UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
U F R DES SCIENCES DE LA SANTE SIMONE VEIL

ANNEE 2015-2016

N°

THESE
POUR LE DIPLOME
D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

M. MONNEY Yhan

Né le 10 Juillet 1986 à Suresnes

Présentée et soutenue publiquement le 16 Juin 2016.

EFFET DE L'ALLAITEMENT MATERNEL SUR LES
COMPLICATIONS DU TABAGISME PASSIF À 9 MOIS CHEZ
L'ENFANT DE MÈRE FUMEUSE. ETUDE DE COHORTE.

JURY :

Président : M. le Professeur OUAZANA

Membre : M. le Professeur LECHOWSKI

Directeur : M. le Docteur CLERC

Directeur : Mme le Docteur ESQUERRE

Remerciements :

Monsieur le Professeur Albert OUAZANA, qui me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, je vous remercie pour le maître que vous avez été pour moi, pour m'avoir transmis, avec vos qualités de pédagogue, la rigueur et la passion que vous témoignez pour notre profession de médecin.

Madame le Docteur Sandrine ESQUERRE, qui me faites l'honneur d'avoir dirigé la présente thèse, je vous remercie de m'avoir soutenu, d'avoir permis à ce travail de recherche de voir le jour et de m'avoir si bien intégré au sein du Conseil Départemental des Yvelines, dans le service de Statistiques, auprès de Madame Amélie MARIER. Je vous remercie également pour m'avoir fait confiance et m'avoir donné la chance, avec l'énergie et la passion dont vous faites preuve dans notre profession, de connaître et d'entrer dans le monde de la médecine sociale et de la protection maternelle et infantile, qui chaque jour m'épanouit d'avantage.

Madame Amélie MARIER, je vous remercie pour m'avoir offert votre expertise mathématique et statistique précieuse, votre rigueur scientifique, votre patience, votre disponibilité et votre gentillesse dans l'exécution de ce travail collaboratif, qui n'aurait jamais eu la valeur qu'il a aujourd'hui sans vos compétences.

Monsieur le Docteur Pascal CLERC, qui me faites l'honneur d'avoir dirigé la présente thèse, je vous remercie pour avoir su me guider tout au long de ce travail, d'avoir accepté de me faire profiter de votre expérience solide de chercheur en Médecine Générale, et d'avoir inspiré et révélé le médecin de famille que je suis devenu.

Monsieur le Professeur Pierre-Louis DRUAIS, je vous remercie pour votre engagement sans limite dans la transmission du savoir inhérent à l'exercice de notre profession, pour votre enseignement de qualité, pour m'avoir estimé, et avoir choisi de me faire l'honneur de me confier votre patientèle, et permis de démarrer mon exercice avec sérénité et dans des conditions idéales.

Au Docteur Olivier SAINT-LARY, merci pour tous ces échanges prolifiques et passionnés autour de la recherche scientifique et tous ces bons conseils qui m'ont permis de m'initier à la Santé Publique qui me passionne. Merci surtout pour ta gentillesse au quotidien dans notre cabinet.

A mes différents maîtres de stage, moniteur et tuteur de Médecine Générale (aux Docteurs CLERC, MOULIN, DRUAIS, JUNES, PIRIOU, OUAZANA, SPELLER, BERTIN, BEAUCHAMPS, et URBAIN), merci de m'avoir permis d'élaborer et de concrétiser mes compétences de médecin généraliste, et de m'avoir transmis votre passion de soigner.

Aux équipes de Protection Maternelle et Infantile de Sartrouville et Houilles (médecins, infirmières puéricultrices, assistantes administratives), je vous remercie pour l'accueil chaleureux que vous m'avez réservé et pour le plaisir que vous m'apportez à travailler en équipe avec des professionnels compétents et passionnés.

A ma tendre épouse Nathalie, merci d'avoir enduré toutes ces heures de travail solitaire, mais surtout merci pour ton amour inconditionnel qui fait de moi le plus heureux des hommes depuis 12 ans. Tu es une mère exemplaire pour notre petite fille Rose.

A mes chers parents, merci de m'avoir permis d'être un enfant heureux et aimé, et de m'avoir éduqué dans vos valeurs qui m'ont permis d'aller toujours au bout de mes projets et d'avancer avec passion. Je vous dois d'être l'homme que je suis devenu.

A ma famille et mes amis, merci pour ces moments de détente et de convivialité qui m'ont permis de décompresser et de reprendre force et courage pour le travail.

PLAN

A. <u>Epidémiologie de la consommation de tabac en France jusqu'en 2014</u> : ..	10
Introduction.....	10
1) Avant 2014 : le Baromètre Santé de l'INPES 2010.....	10
2) Evolution des déterminants de la consommation de tabac en France :	
le Baromètre Santé de l'INPES 2014.....	14
a. Prévalence du tabagisme.....	14
b. Grossesse et allaitement.....	15
c. Inégalités sociales.....	17
d. Tabagisme passif.....	17
B. <u>Les effets du tabagisme passif chez l'enfant</u> :	19
1) Généralités et définitions.....	19
2) L'exposition prénatale au tabac.....	22
3) Les effets somatiques du tabagisme passif chez l'enfant.....	24
a. Modèles animaux.....	24
b. Mort subite du nourrisson.....	24
c. Hypotrophie néonatale.....	26
d. Réduction du périmètre crânien.....	26
e. Pathologies des voies aériennes supérieures.....	27
f. Affections respiratoires basses.....	29
g. Augmentation globale du risque infectieux.....	33
h. Retard du développement immunitaire.....	33
i. Modifications épigénétiques.....	34
j. Tabagisme paternel et cancer de l'enfant.....	35
k. Perte d'audition.....	36

l. Caries dentaires.....	38
m. Reflux gastro-œsophagien et œsophagites.....	39
n. Syndrome métabolique.....	40
 C. <u>Les bénéfices de l'allaitement maternel pour la santé de l'enfant</u> :.....	42
1) Généralités et définitions.....	42
2) Spécificités de l'allaitement maternel en France :.....	43
a. Epidémiologie comparée de l'allaitement maternel selon les pays à l'échelle mondiale et européenne.....	43
b. Situation épidémiologique actuelle en France.....	44
c. Facteurs influençant l'augmentation de la prévalence de l'initiation de l'allaitement maternel en France.....	46
d. Facteurs influençant l'augmentation de la durée de l'allaitement maternel en France.....	47
3) Effets préventifs de l'allaitement maternel sur la santé de l'enfant à l'échelle mondiale :.....	48
a. Sur la mortalité infantile globale.....	48
b. Sur le risque infectieux.....	50
c. Sur les phénomènes immuno-allergiques.....	53
d. Sur les pathologies orales et dentaires.....	55
e. Sur le surpoids et l'obésité.....	55
f. Sur le risque cardio-vasculaire à l'âge adulte.....	59
g. Sur les performances cognitives.....	59
4) Allaitement maternel, médicaments et polluants.....	60

D. Les effets de l'allaitement maternel sur les complications du

<u>tabagisme passif chez l'enfant</u>	62
1) Effets du tabac sur l'allaitement maternel	62
a. Les composants du tabac dans le lait maternel.....	62
b. Altération de la quantité et de la qualité du lait maternel par le tabagisme.....	63
c. Prévalence de l'allaitement maternel à la maternité chez les mères fumeuses.....	65
d. Durée de l'allaitement maternel chez les mères fumeuses.....	66
2) Effets de l'allaitement maternel sur les complications imputables au tabac	68
a. Affections respiratoires.....	68
b. Coliques du nourrisson.....	71
c. Performances cognitives.....	71
d. Poids / IMC.....	72
e. Troubles du sommeil.....	72
f. Etudes interventionnelles : résultats des études animales.....	72
3) Etude épidémiologique : « Les effets de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif à 9 mois chez les enfants de mère fumeuse nés dans les Yvelines en France. Etude de cohorte »..	76
a. Introduction.....	76
b. Matériel et méthode.....	78
c. Résultats.....	82
d. Discussion.....	98
e. Conclusion.....	101

4) Contre-hypothèse : les enfants de mère fumeuse en bonne santé
à 9 mois sont-ils allaités plus longtemps par rapport aux enfants
ayant présenté au moins une complication imputable au tabagisme
maternel avant 9 mois ?.....102

- a. Introduction.....102
- b. Matériel et méthode.....103
- c. Résultats.....104
- d. Discussion.....108
- e. Conclusion.....110

E. Conclusion générale.....111

Annexe 1 : Les composants toxiques de la fumée de tabac.....114

Annexe 2 : Mesure de l'exposition au tabagisme passif.....119

Annexe 3 : Effets du tabagisme passif sur les performances cognitives
et le comportement de l'enfant.....120

Annexe 4 : Composition du lait maternel.....131

Annexe 5 : Physiologie et biochimie de l'allaitement maternel.....134

Annexe 6 : Croissance spécifique de l'enfant allaité.....144

Annexe 7 : Précautions et contre-indications de l'allaitement maternel.....147

Références.....150

Liste des abréviations utilisées :

- **ACTH** : AdénoCorticoTropHine
- **ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique
- **aOR** : adjusted Odds Ratio (Odds Ratio ajusté sur les facteurs de confusion)
- **BEP** : Brevet d'Etudes Professionnelles
- **CAP** : Certificat d'Aptitude Professionnelle
- **CO** : Formule chimique du monoxyde de carbone
- **EGF** : Epidermal Growth Factor (facteur de croissance épidermique)
- **ELFE** : Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance
- **EPIFANE** : EPIdemiologie en France de l'Alimentation et de l'état Nutritionnel des Enfants
- **EPO** : ErythroPOiétine
- **G-CSF** : Granulocyte Colony Stimulating Factor (facteur de stimulation des colonies de granulocytes)
- **HAP** : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- **HIC** : High Income Countries (pays de haut revenu)
- **HR** : Hazard Ratio (risque instantané d'apparition d'une maladie)
- **IC 95%** : Intervalle de Confiance à 95%
- **Ig** : Immunoglobulines
- **IGF** : Insulin-like Growth Factor (facteur de croissance ressemblant à l'insuline)
- **IL** : InterLeukine
- **IMC** : Indice de Masse Corporelle
- **INPES** : Institut National de Prévention et d'Education à la Santé
- **LMIC** : Low and Middle Income Countries (pays de faible et moyen revenu)
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **OR** : Odds Ratio
- **ORL** : Oto-Rhino-Laryngologique
- **Osm** : Osmoles (unité)
- **p** : Degré de signification statistique (par rapport à un risque $\alpha < 5\%$)
- **PNNS** : Programme National Nutrition Santé
- **QI** : Quotient Intellectuel
- **r** : Symbole mathématique du coefficient de corrélation de Pearson
- **RR** : Risque Relatif
- **TDH** : Trouble du Déficit de l'Attention avec/sans Hyperactivité
- **TGF** : Transforming Growth Factor (facteur de croissance transformant)
- **TNF** : Tumor Necrosis Factor (Facteur de Nécrose Tumorale)
- **TRH** : Thyrotropin Releasing Hormon (hormone thyroïdienne)
- **US** : United States (Etats-Unis)
- **VEMS** : Volume Expiratoire Maximum Seconde
- **VHB** : Virus de l'Hépatite B
- **VHC** : Virus de l'Hépatite C
- **VIH** : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Titres des figures, graphiques et tableaux :

- **Figure 1** : « Proportion de fumeurs quotidiens de tabac en 2010 suivant l'âge et le sexe », Baromètre Santé 2010, INPES
- **Figure 2** : « Nombre moyen de cigarettes fumées par jour par les fumeurs réguliers en 2010, suivant l'âge et le sexe », Baromètre Santé 2010, INPES
- **Figure 3** : « Prévalence du tabagisme régulier parmi les 15-64 ans, selon le statut d'activité », Baromètres Santé 2000, 2005 et 2010, INPES
- **Figure 4** : « Prévalence du tabagisme régulier parmi les 15-75 ans selon le niveau de revenu par UC », Baromètres Santé 2000, 2005 et 2010, INPES
- **Figure 5** : « Evolution de la prévalence du tabagisme régulier chez les hommes entre 2005 et 2014, par tranches d'âge chez les 15-75 ans », Baromètres Santé 2005, 2010 et 2014, INPES
- **Figure 6** : « Evolution de la prévalence du tabagisme régulier chez les femmes entre 2005 et 2014, par tranches d'âge chez les 15-75 ans », Baromètres Santé 2005, 2010 et 2014, INPES
- **Figure 7** : « Effets du plomb inorganique chez les enfants et les adultes : taux minimum où l'effet peut être observé », Agency for toxic substance and disease registry, 2008
- **Figure 8** : « Schéma du circuit de la récompense »
- **Figure 9** : « Comparaison de la prévalence de l'allaitement maternel à 12 mois selon les pays »

- **Graphique 1** : « Prévalence de l'allaitement maternel à la maternité chez les mères fumeuses selon le type d'habitat dans le département des Yvelines »
- **Graphique 2** : « Durée de l'allaitement maternel chez les mères fumeuses pour l'ensemble du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 3** : « Distribution du poids à la naissance chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 4** : « Distribution de l'âge gestationnel à l'accouchement chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 5** : « Distribution de l'âge des mères fumeuses à l'accouchement dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 6** : « Box plot de l'âge à l'accouchement des mères fumeuses dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014, selon le type d'habitat »
- **Graphique 7** : « Box plot de l'âge gestationnel à l'accouchement des enfants de mère fumeuse dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014, selon le type d'habitat »
- **Graphique 8** : « Box plot du poids à la naissance des enfants de mère fumeuse dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014, selon le type d'habitat »
- **Graphique 9** : « Box plot de la durée de l'allaitement maternel chez les enfants allaités de mère fumeuse dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014, selon le type d'habitat »
- **Graphique 10** : « Catégories socio-professionnelles des mères fumeuses dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 11** : « Catégories socio-professionnelles des pères d'enfants de mère fumeuse dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014 »

- **Graphique 12** : « Catégories socio-professionnelles des parents d'enfants de mère fumeuse dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014, selon le type d'habitat »
- **Graphique 13** : « Prévalence de l'allaitement maternel selon la durée de l'allaitement et les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 14** : « Forest plot des effets relatifs de la durée de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Graphique 15** : « Forest plot des effets relatifs ajustés de la durée de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »

- **Tableau 1** : « Statistiques descriptives des comorbidités néonatales chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines entre 2009 et 2014 »
- **Tableau 2** : « Odds ratios bruts de la régression logistique bivariée de l'effet de la durée de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines de 2009 à 2014 »
- **Tableau 3** : « Odds ratios ajustés de la régression logistique multivariée de l'effet de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines de 2009 à 2014 »
- **Tableau 4** : « Odds ratios ajustés de la régression logistique multivariée de l'effet de la durée de l'allaitement maternel sur les complications du tabagisme passif chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines de 2009 à 2014 »
- **Tableau 5** : « Odds ratios ajustés de la régression logistique multivariée de l'effet des complications du tabagisme passif sur la prévalence de l'allaitement maternel chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines de 2009 à 2014 »
- **Tableau 6** : « Odds ratios ajustés de la régression logistique multivariée de l'effet des complications du tabagisme passif sur la durée de l'allaitement maternel chez les enfants de mère fumeuse du département des Yvelines de 2009 à 2014 »

A. EPIDEMIOLOGIE DE LA CONSOMMATION DE TABAC EN FRANCE EN 2014

Introduction :

- La littérature scientifique internationale abonde en ce qui concerne l'épidémiologie descriptive et les tendances de la consommation de tabac de par le monde, mais aussi et surtout selon les pays.
- « **L'épidémie du tabac** » est malheureusement d'échelle mondiale, mais il existe beaucoup de **disparités entre les différents pays**.
- De ce fait, il semble plus opportun de réaliser notre état des lieux de la consommation de tabac **en France**, étant donné que l'épidémiologie du tabac y est particulière, notamment la France est à l'heure actuelle le pays d'Europe où la **prévalence** de la consommation quotidienne de tabac est **parmi les plus élevées**, comme nous allons le montrer ci-après.
- Cet effet peut être expliqué par des arguments d'ordre **sociologique** où le contexte **politique, social et économique** d'un pays joue un rôle prépondérant.

1) Avant 2014 : le Baromètre Santé de l'INPES 2010 (1):

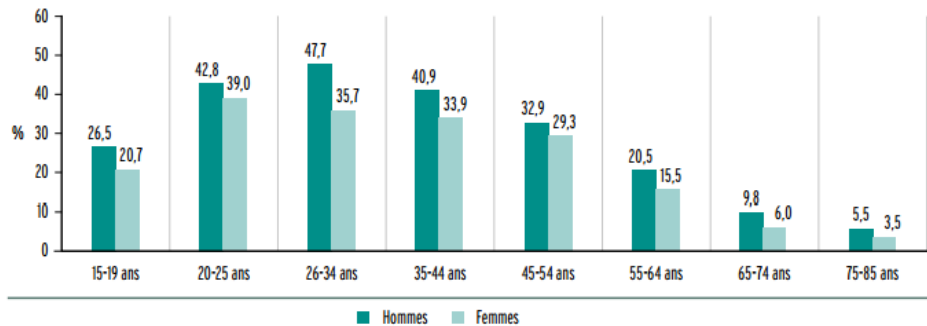
- **Le Baromètre Santé** est une enquête épidémiologique coordonnée par l'**Institut National de Prévention et d'Education à la Santé (INPES)** qui évalue l'état de santé global de la population selon des critères sociodémographiques. En 2010, elle a pu être réalisée par téléphone auprès de *27000 sujets âgés de 15 à 75 ans* en France métropolitaine.

En 2010, en France, il a été observé une augmentation de la prévalence globale du tabagisme, notamment féminin, alors qu'elle était en diminution depuis plus de 20 ans (Loi Veil 1976 et Loi Evin 1991).

- Les fumeurs quotidiens représentaient **27 % de la population générale** en 2005, ils étaient **29.1 % ($p < 0.05$) en 2010**.

FIGURE 1

Proportions de fumeurs quotidiens de tabac en 2010, suivant l'âge et le sexe



Source : Baromètre santé 2010, Inpes.

- Cette augmentation concernait notamment les femmes de 45 à 65 ans.

Guignard et ses collaborateurs de l'INPES proposent une explication à ce phénomène qu'ils nomment « **effet de glissement générationnel** » : il s'agit des femmes nées après-guerre (1945-1965) et qui ont grandi pendant la période d'essor du tabagisme féminin (1970-1980).

→ Elles fument d'avantage et sont moins enclines à arrêter de fumer que les femmes des générations précédentes.

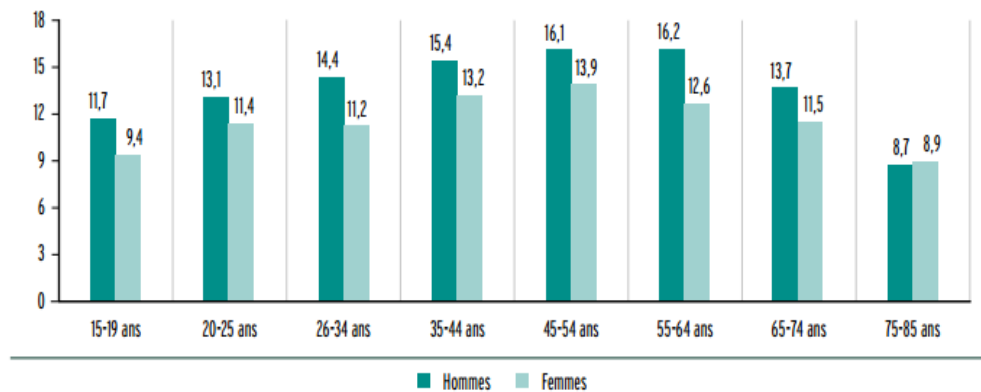
- Entre 2005 et 2010, le contexte politique et social de lutte contre le tabagisme s'était d'avantage concentré sur la **prévention du tabagisme passif**, notamment avec **l'interdiction de fumer dans les lieux publics entre 2007 et 2008**, qui en représentait la mesure principale (entre 2000 et 2005, les mesures gouvernementales de lutte contre le tabagisme concernaient surtout l'augmentation du prix des paquets de cigarettes).

L'envie d'arrêter de fumer avait diminué de 64.8 % en 2005 à 57.6 % en 2010 ($p < 0.05$), tout comme la crainte des maladies liées au tabac.

- La proportion de **fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour** avait en revanche diminué, ce qui pourrait être, selon les auteurs du rapport à l'INPES, une conséquence de l'interdiction de fumer dans les lieux publics en vigueur depuis 2007.

FIGURE 2

Nombre moyen de cigarettes fumées par jour par les fumeurs réguliers en 2010, suivant l'âge et le sexe



Source : Baromètre santé 2010, Inpes.

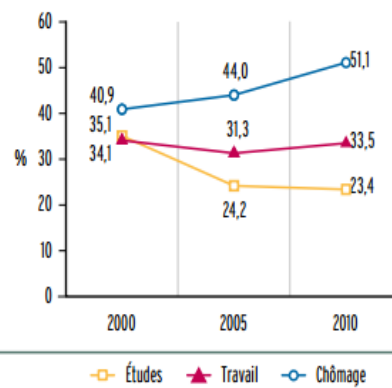
40 % des fumeurs déclaraient qu'ils ne fumaient jamais à domicile.

- **L'initiation à la consommation de tabac** était de plus en plus tardive, phénomène observé depuis **l'interdiction de vente de tabac aux mineurs en 2009**, ainsi que **l'augmentation du prix des paquets de cigarettes en 2007**.
- Il était observé une **accentuation progressive de la différenciation sociale de la consommation de tabac** par rapport à 2000 et 2005.

La baisse du niveau socio-économique avait un effet sur : l'augmentation de la prévalence du tabagisme, la diminution de l'information sur les méfaits du tabac, et l'inefficacité du sevrage tabagique.

FIGURE 3

Prévalence du tabagisme régulier parmi les 15-64 ans selon le statut d'activité (en %)

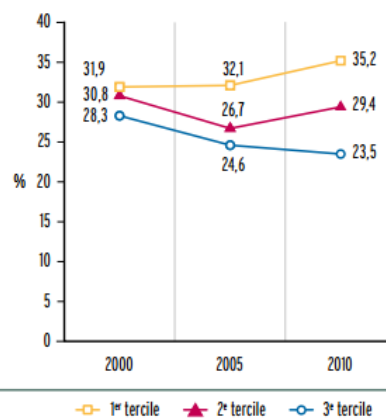


Source : Baromètres santé 2000, 2005 et 2010, Inpes (ex-CFES).

- Ceci est à mettre en balance avec le fait que **la propension à arrêter de fumer restait homogène** parmi les différentes classes sociales.
- L'OR pour le tabagisme régulier chez les **chômeurs** était de 1.6 (IC95% [1.5 ; 1.8]). En revanche, **le fait d'être inactive pour une femme semblait protecteur** avec un OR = 0.8 (IC95% [0.7 ; 0.9]).

FIGURE 4

Prévalence du tabagisme régulier parmi les 15-75 ans selon le niveau de revenu par UC (en %)



Source : Baromètres santé 2000, 2005 et 2010, Inpes (ex-CFES).

2) Evolution des déterminants de la consommation de tabac en France : le

Baromètre Santé 2014 (2):

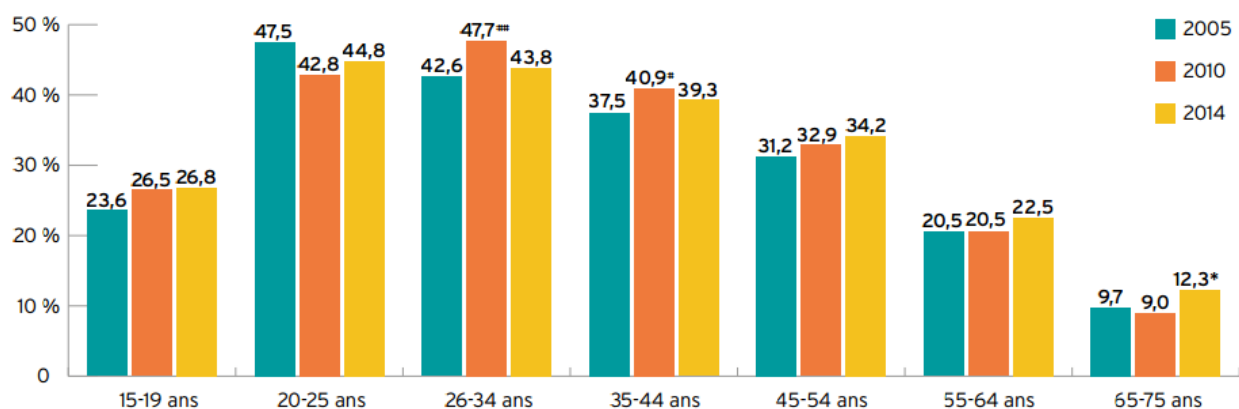
- Les résultats du Baromètre Santé de 2014 s'inscrivent dans un **contexte socio-politique** de « **Programme national de réduction tabagisme** » consistant à :
 - Eviter l'entrée dans le tabagisme
 - Aider les fumeurs à cesser de consommer du tabac
 - Agir sur l'économie du tabac

a) Prévalence du tabagisme :

- Parmi les 15-75 ans, **79.8 %** ont déjà **expérimenté** la consommation de tabac.
- Les **fumeurs actuels** représentent **34.1 %** de la population française, dont **28.2 %** sont des **fumeurs réguliers ou quotidiens** (29.1 % en 2010, $p = 0.01$).

La prévalence du tabagisme en France est plutôt stable depuis 2010 (où elle était de 33.7 %).

Figure 5 - Évolution de la prévalence du tabagisme régulier chez les hommes entre 2005 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)



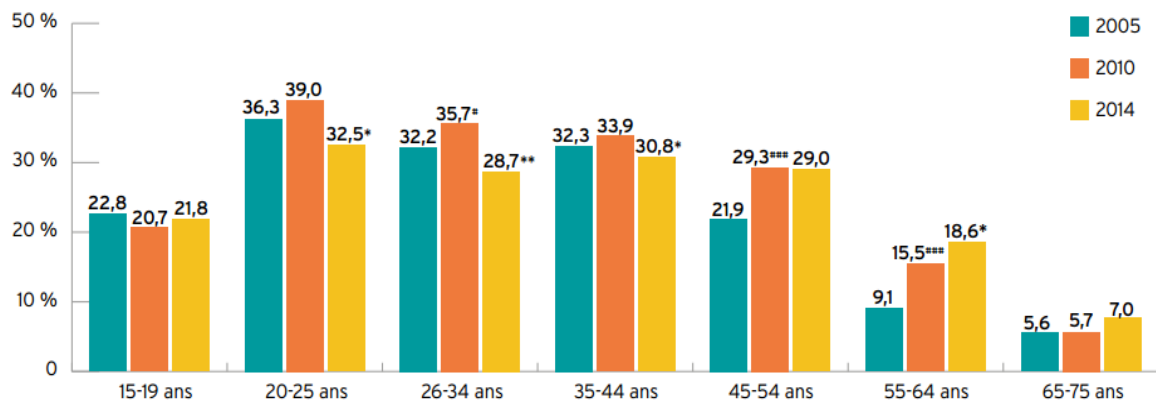
Source : Baromètres santé 2005, 2010 et 2014, Inpes.

Note : Les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (* : $p < 0,05$). Les # indiquent une évolution significative entre 2005 et 2010 (# : $p < 0,05$; ## : $p < 0,01$).

- Parmi la population française métropolitaine en 2014, **31 % sont des ex-fumeurs** (contre 29.2 % en 2010, $p < 0.01$). **Cette augmentation ne concerne que les femmes.**
- La proportion de fumeurs quotidiens ayant fait une **tentative d'arrêt dans l'année précédente** est de **29 %**. Elle est en augmentation par rapport à 2010 et concerne surtout les *15-24 ans*.
- La proportion de **fumeurs réguliers** est stable parmi les hommes, et **en baisse chez les femmes** : 24.3 % en 2014 contre 26 % en 2010 ($p = 0.01$).

Globalement parmi les femmes, il est observé une diminution du tabagisme régulier chez les 20-44 ans, alors qu'il est en augmentation chez les 55-64 ans (« effet de glissement générationnel » déjà observé en 2010 chez les 45-65 ans).

Figure 6 - Évolution de la prévalence du tabagisme régulier chez les femmes entre 2005 et 2014, par tranche d'âge (15-75 ans)



Source : Baromètres santé 2005, 2010 et 2014, Inpes.

Note : Les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$). Les # indiquent une évolution significative entre 2005 et 2010 (# : $p < 0,05$; *** : $p < 0,001$).

b) Grossesse et allaitement :

16.1 % des femmes enceintes et 13.4 % des femmes qui allaitent leur enfant sont fumeuses.

- *En 2004*, la France était le pays où l'usage de tabac pendant la grossesse était **le plus élevé d'Europe**. 21.8 % des femmes enceintes étaient fumeuses au 3^e trimestre de grossesse, contre 17.1 % en 2010.
- **Les femmes qui fument pendant la grossesse sont plus jeunes et socialement défavorisées.**
- **80%** des femmes ayant réussi à cesser de fumer pendant la grossesse **rechutent dans l'année** suivant l'accouchement (dont 30% juste après l'accouchement) (3).
- Solomon et ses collaborateurs ont publié une étude de cohorte en 2007 (4) et ont pu déterminer les **facteurs prédictifs** de la **rechute** chez les femmes **après l'accouchement** :
 - Jeune âge
 - Absence de couverture par une assurance privée
 - Quantité élevée de tabac consommé avant la grossesse
 - Fumer à la 1^{ère} visite prénatale
 - Avoir un entourage fumeur au domicile
 - Avoir un score élevé sur l'échelle de dépression de Beck, et sur l'échelle d'anxiété
 - Avoir des problèmes de poids
- Les caractéristiques de leur cohorte étaient les suivantes :
 - 1/3 des femmes ont rechuté avant 1 mois
 - 1/3 des femmes ont rechuté avant 3 mois
 - 1/3 des femmes ont rechuté avant 6 mois
 - Au moment de la rechute :
 - 45% allaitaient encore leur enfant

- 64% étaient entourées d'au moins un fumeur
- 67% présentaient des émotions négatives fortes.

c) Inégalités sociales :

Les inégalités sociales de consommation de tabac restent stables : les ouvriers et les employés restent les plus nombreux à fumer (37.8 % et 29.2 % respectivement), hommes comme femmes.

- La **seule diminution significative** du tabagisme régulier parmi toutes les catégories socio-professionnelles concerne les **employés** (catégorie majoritairement féminine).

Parmi les chômeurs, 48 % sont des fumeurs, alors qu'ils ne sont que 30 % parmi les actifs (OR = 1.8, $p < 0.001$).

- Etre **sans diplôme** est également un facteur de risque significatif d'être fumeur régulier : **OR = 1.7 ($p < 0.001$)**. Ce risque est **maximal chez les 20-44 ans : OR = 2.1 ($p < 0.001$)**.

d) Tabagisme passif :

- Parmi les **fumeurs** de 15-75 ans, **38.9 %** déclarent que quelqu'un **fume au domicile**. Cette proportion est de **10.1 %**, parmi les **non-fumeurs**.

- En 2004, dans le monde, on estime que **40% des enfants** et **35% des femmes** non fumeuses sont exposés au **tabagisme passif**.

La prévalence du tabagisme en France est élevée et stable dans le temps, malgré les mesures politiques et sociales entreprises depuis 40 ans dans la lutte contre le tabagisme.

1 français sur 3 fume quotidiennement.

1 français sur 3 est un ex-fumeur.

En France, la quantité de cigarettes fumées par jour est en diminution.

Le tabagisme aggrave les inégalités sociales.

Plus d'1 femme enceinte sur 6 fume pendant la grossesse.

4 femmes sur 5 ayant arrêté de fumer avant ou pendant la grossesse rechutent dans l'année suivant leur accouchement.

Plus d'1 enfant sur 3 est exposé au tabagisme passif dans le monde.

B. LES EFFETS DU TABAGISME PASSIF CHEZ L'ENFANT :

Ce chapitre est largement inspiré de la revue systématique de la littérature de Zhou et ses collaborateurs de l'Université de New York (5), parue en 2014.

1) Généralités et définitions :

- Le **tabagisme passif** se définit par **l'inhalation passive de la fumée de tabac** à la fois produite par la combustion directe d'un produit du tabac (cigarette, cigare, etc...) et à la fois par la fumée expirée par le fumeur après inhalation active (6).
- Il existe plusieurs moyens pour un enfant d'être exposé à la fumée de tabac :
 - **In utero**, lorsque la mère est fumeuse ou qu'elle est elle-même exposée au tabagisme passif via ses proches (conjoint, famille, amis, collègues).
 - **Pendant l'enfance**, selon plusieurs modalités :
 - Le **tabagisme passif** (« secondhand smoke exposure » des anglo-saxons), c'est-à-dire le fait d'avoir au moins un des parents fumeurs.
 - **L'expérimentation précoce du tabagisme**, qui selon les dernières données épidémiologiques reste stable voire semble s'aggraver avec le temps (en 2014 **l'âge moyen d'initiation** est de **14.0 ans** en France). Le **délai moyen** entre la première cigarette et le tabagisme quotidien est de **0.9 ans** (7). Ceci, alors que l'âge de l'initiation au tabagisme avait reculé en 2010 après l'instauration des lois d'interdiction de vente de tabac aux mineurs en 2007.

- Le « **thirdhand smoke** » des anglo-saxons, qui pourrait se traduire par « tabagisme de 3^e main » qui correspond aux dépôts de substances chimiques de la fumée de tabac ayant interagi avec l'environnement (ozone, oxydes carboniques, etc...) et s'étant déposés sur les surfaces et notamment au sol où les enfants sont le plus exposés la plupart du temps (8).
- Il est donc clairement établi que **la plus importante exposition environnementale au tabac pour les enfants se trouve à la maison**. D'autant que la **période de vulnérabilité** la plus élevée correspond à la petite enfance et qu'à cette période la plupart des enfants sont quotidiennement et en permanence à la maison avec leurs parents fumeurs.
- Les études concernant les méfaits du tabac sur la santé sont à présent **extrêmement nombreuses** depuis les publications pionnières de Doll et Hill dans les années 1950 (9) (10) (11) (12) qui leur avaient permis d'innover et de perfectionner des techniques épidémiologiques à la fois sophistiquées et élégantes, largement utilisées aujourd'hui par l'ensemble des chercheurs en épidémiologie.
- La littérature scientifique concernant les méfaits du tabac sur les enfants en prénatal et postnatal est à présent également **riche et fournie**, et continue de se développer, notamment à propos de la compréhension des **mécanismes physiopathologiques** in utero et pendant la petite enfance qui sous-tendent les complications liées au tabagisme passif et qui ne cessent de se multiplier pratiquement de façon quotidienne.

- En dépit des efforts menés jusqu'à présent de par le monde pour faire cesser les patients de fumer, **le tabac reste malheureusement encore à l'heure actuelle la principale cause de mort prématurée « évitable » à l'échelle mondiale** (13).
- Zhou et ses collaborateurs (5) de l'Université de New York estiment qu'actuellement chaque médecin voyant quotidiennement les enfants pour des visites de routine et de prévention, en rencontrera en moyenne trois chaque jour qui décèderont prématurément en lien avec l'exposition au tabac (données non publiées).
- L'exposition au tabac in utero et le tabagisme passif chez l'enfant sont reconnus comme la **principale cause « évitable »** d'un grand nombre de pathologies que nous allons développer plus en détails ci-après, à savoir principalement :
 - Mort inexpliquée du nourrisson
 - Retard de croissance intra-utérin
 - Diminution du périmètre crânien à la naissance
 - Infections respiratoires basses
 - Asthme
 - Otites moyennes aiguës et chroniques
 - Caries dentaires
 - Reflux gastro-œsophagien et œsophagite
 - Syndrome métabolique

2) L'exposition prénatale au tabac :

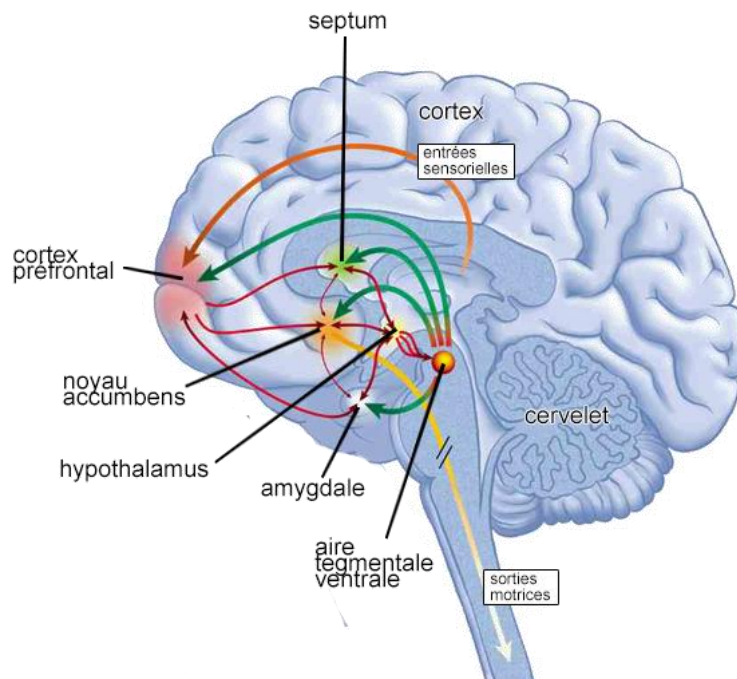
- L'ensemble des organes en formation chez le fœtus apparaissent comme pouvant être endommagés par l'exposition au tabac in utero (14), notamment et surtout :
 - Les **poumons**
 - Le **cerveau**
 - Le **cœur**
 - Les organes sensoriels, notamment l'**ouïe**.

- Les niveaux maternels et fœtaux de **carboxyhémoglobine** peuvent être élevés et dépendent du degré d'intoxication tabagique chez la mère (tabagisme actif ou passif) et résultent en un **stress hypoxique fœtal chronique** (15).

- L'exposition au tabac in utero **réduit le flux sanguin fœtal par vasospasme**, notamment au niveau des **vaisseaux placentaires**, résultant par une **augmentation de la résistance vasculaire** (16).

- De façon tout à fait cohérente avec les modèles animaux, l'exposition tabagique chez le fœtus provoque un **dysfonctionnement dans les connexions synaptiques** sur le cerveau fœtal en développement (17).

- **La nicotine agit directement sur la régulation du turn-over des neurotransmetteurs**, dans de nombreuses aires cérébrales (notamment **l'aire tegmentale ventrale** et le **noyau accumbens** impliqués dans le « **circuit de récompense** ») (18), résultant en un déficit global en :
 - **Sérotonine**
 - **Dopamine**
 - **Noradrénaline**

FIGURE 8**Schéma du circuit de la récompense**Original : http://cannabis.free.fr/therapie/drogue_dependance_tassin.html

- Par ailleurs, on constate une **augmentation des récepteurs muscariniques hippocampiques** (impliqués dans les processus de mémorisation et d'inhibition du comportement) chez les fœtus exposés au tabac.
- De même, la nicotine **augmente également le nombre de récepteurs nicotiques à l'acétylcholine**, mais de façon hétérogène selon les régions cérébrales ; est touché en particulier, le **noyau caudé**, structure essentielle du **circuit de la récompense lié à la nicotine**, qui devient beaucoup moins sensible à l'acétylcholine (19).
- En conséquence, le fœtus présente une sensibilité exacerbée aux **effets cholinergiques**, à savoir notamment **la tachycardie et l'hypoxie fœtale**. Il a été suggéré que ce mécanisme interagissait avec **l'augmentation du**

risque de mort subite du nourrisson et autres morbidités fœtales après l'accouchement (20).

3) Les effets somatiques du tabagisme passif chez l'enfant :

a) Modèles animaux :

- Il a été retrouvé une augmentation du risque **d'arythmies cardiaques fatales** à l'âge de 4-5 mois chez les rats exposés au tabac (21).
- L'exposition au tabac prédisposait à l'**hyperréactivité bronchique** liée à l'augmentation des récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine au niveau des cellules bronchiques épithéliales (22).
- Il existe une **relation dose-effet** entre exposition prénatale à la nicotine et **hypotrophie néonatale** (23).

b) Mort subite du nourrisson :

L'exposition à la fumée de tabac est la première et principale cause évitable de mort subite du nourrisson.

- L'état des connaissances scientifiques actuelles indique une **relation causale** entre l'exposition au tabac (prénatale et/ou postnatale) et la mort subite du nourrisson (24).
- Une **méta-analyse** compilant **35 études cas-témoins internationales** (25) retrouvait :
 - **OR = 2,25** (IC 95% : [2,03 ; 2,50]) pour l'exposition in utero
 - **OR = 1,97** (IC 95% : [1,77 ; 2,19]) pour l'exposition postnatale

- Il est également démontré que l'arrêt de la consommation tabagique pendant la grossesse réduit significativement l'incidence de la mort subite du nourrisson.
- D'un point de vue **physiopathologique**, il a été avancé que l'altération du fonctionnement des **récepteurs à l'acétylcholine** (déjà mentionnée ci-dessus), augmentant la sensibilité des enfants aux **effets cholinergiques** (surtout tachycardie et hypoxie), avait également un effet sur les **noyaux du tronc cérébral**, ayant pour conséquence une **diminution de la respiration et de l'éveil durant le sommeil**.
- Cette hypothèse physiopathologique porte le nom de « **Brainstem hypothesis** » chez les anglo-saxons.
- Le tronc cérébral est reconnu pour réguler :
 - La température
 - La respiration
 - La pression sanguine
 - La chimiosensibilité (la sensibilité à l'action des molécules bioactives)
 - Les réflexes des voies aériennes supérieures.
- Une étude récente (26) a comparé *46 enfants* décédés de mort subite du nourrisson à *14 enfants* vivants et a permis de mettre en évidence une **différence significative dans l'expression des sous-unités $\alpha 7$ et $\beta 2$ des récepteurs à l'acétylcholine** dans la moelle et le pont du tronc cérébral.
- Enfin, la mise en évidence d'une **diminution globale des neurotransmetteurs** synaptiques, à savoir essentiellement la sérotonine, la dopamine, et la noradrénaline, résulte en une **diminution de l'innervation**

cardiaque sympathique, et donc une plus grande **vulnérabilité à l'hypoxie** chez ces enfants (27).

c) Hypotrophie néonatale :

Après ajustement sur l'âge gestationnel à l'accouchement, l'exposition au tabac apparaît comme le principal déterminant dans l'hypotrophie néonatale.

- Le risque d'accoucher d'un enfant hypotrophe est **au moins 2 fois plus élevé** chez les mères fumeuses ou exposées au tabagisme passif (28).
- Les mères fumant *plus de 10 cigarettes par jour* pendant la grossesse accouchent d'un enfant dont le poids est **en moyenne de 200 grammes inférieur** aux enfants de mère non fumeuse (3).
- **A l'inverse, l'arrêt du tabac pendant la grossesse s'est montré significativement efficace pour réduire le taux d'hypotrophie à la naissance** (29).
- Les fœtus hypotrophes ont un risque plus élevé de **mortalité et de morbidités néonatales globales**, le risque morbide pouvant s'étendre tout au long de l'enfance et même à l'âge adulte (30) (31).

d) Réduction du périmètre crânien :

De nombreuses études retrouvent une relation inverse entre l'exposition prénatale au tabac et le périmètre crânien à la naissance.

- La diminution du périmètre crânien chez les enfants exposés au tabac in utero peut aller *de 0.13 à 0.56 mm par semaine* selon les études, soit une **réduction globale allant de 0.72 à 0.89 cm à la naissance** (32).
- Il existe une association entre la diminution du périmètre crânien et celle du **volume cérébral**, particulièrement chez le jeune enfant. Les enfants ayant un petit volume cérébral ont montré une **performance moyenne réduite de 15 points au test du QI** par rapport aux enfants ayant un volume cérébral normal (33).
- La majorité des études montre cependant que le périmètre crânien de ces enfants **se normalise à mesure qu'ils grandissent**. On ne dénombre qu'une seule étude (34) ayant montré une persistance de la différence durant l'enfance.
- La réduction du volume cérébral est cependant **hétérogène** et ne concerne préférentiellement que : la **matière grise corticale**, la **capsule interne**, le **lobe frontal** et le **cervelet**. On note par ailleurs un déficit en **récepteurs nicotiniques cholinergiques** dans l'**hippocampe** et le **cortex préfrontal** (35).

e) Pathologies des voies aériennes supérieures :

Le tabac est reconnu comme la première cause évitable d'affections aiguës ou chroniques de l'oreille moyenne chez l'enfant et donc de recours aux antibiotiques et/ou à la chirurgie.

- L'exposition au tabagisme passif dans l'enfance est **significativement associée** à l'augmentation de l'incidence (36) :
 - Des pathologies de l'**oreille moyenne** (**otites moyennes, perforations tympaniques, cholestéatomes, perte d'audition d'origine neurosensorielle**)
 - De l'**hypertrophie adénoïde**
 - Des **amygdalites**
 - Des **pharyngites**
 - Des **ronflements** chez l'enfant.

- Ceci ayant pour conséquence l'augmentation des recours :
 - Aux **amygdalectomies**
 - Aux **antibiotiques**
 - Aux **hospitalisations** pour pathologie respiratoire

- Dès 1998, une **revue systématique** de la littérature scientifique (37) retrouvait une **relation causale** entre l'exposition à la fumée de tabac et les **otites moyennes**, les **otorrhées**, et les **paracentèses** ou autres chirurgies de l'oreille moyenne.

- Dans une **méta-analyse** compilant *61 études* s'étendant de 1997 à 2010 (38) sur l'association entre l'exposition postnatale au tabac et les pathologies de l'oreille moyenne, les auteurs ont retrouvé :
 - **OR = 1.62** (IC95% [1.33 ; 1.97]) lorsque la mère fume.
 - **OR = 1.24** (IC95% [0.98 ; 1.50]) en cas de tabagisme paternel (non significatif).

f) Affections respiratoires basses :

Chez l'adulte comme chez l'enfant, l'association entre exposition au tabac et affections respiratoires basses est clairement établie.

- *Tabagisme maternel pendant la grossesse* :

- L'exposition prénatale au tabac est associée de façon indépendante et statistiquement significative à un **risque au moins 4 fois plus élevé d'affections respiratoires chez le nourrisson**, sans prendre en compte la poursuite de l'intoxication tabagique après l'accouchement (36).
- En plus du **risque infectieux** clairement établi, les **effets néfastes immunologiques** du tabac ont pour conséquence l'ajout d'un **sur-risque d'allergie respiratoire et/ou d'hyperréactivité bronchique** (39).

- *Altérations de la fonction pulmonaire* :

- L'exposition à la fois prénatale et postnatale au tabac est associée à une **diminution globale de la fonction pulmonaire** (40).
- Une **méta-analyse** de 1996 (41) démontrait que les enfants exposés au tabac avaient une diminution significative des paramètres respiratoires, à savoir :
 - - 1.4 % pour le **VEMS**
 - - 5 % pour le **flux expiratoire médian**
 - - 4.3 % pour le **flux expiratoire terminal**.

- Le mécanisme de cette détérioration n'est pas encore tout à fait élucidé.

- *Exposition postnatale au tabac :*

- Une **méta-analyse** mise à jour en 2011 (38) a longuement examiné les données concernant l'exposition au tabagisme passif et le risque d'infection respiratoire basse chez l'enfant. Parmi les **60 études retenues**, fumer chez l'un ou l'autre des parents augmentait le **risque d'infection respiratoire basse** avec un **OR = 1.22** (IC95% [1.10 ; 1.35]).
- **L'OR augmentait à 1.62** (IC95% [1.38 ; 1.89]) **si les deux parents étaient fumeurs** (relation dose-effet).
- Et se stabilisait à 1.54 (IC95% [1.40 ; 1.69]) s'il y avait un quelconque fumeur sous le même toit.
- Globalement, **l'exposition postnatale** au tabac a un effet plus marqué que l'exposition prénatale sur le risque d'infection respiratoire basse, et spécialement pour les **bronchiolites**.

- *Asthme :*

- Une **méta-analyse** de 1998 (42) réalisée par Strachan et Cook basée sur **45 études** sur l'asthme (6 étudiant l'incidence, 7 étudiant le pronostic, 22 études cas-témoins et 10 séries de cas), a permis de montrer que **si l'un ou l'autres des parents fume, l'OR était de 1.37** pour le risque de développer un asthme.

- Le tabagisme maternel était associé à **l'augmentation de l'incidence des épisodes respiratoires sifflants jusqu'à l'âge de 6 ans** : **OR = 1.31** (IC95% [1.22 ; 1.41]). Après 6 ans, ce phénomène persistait de façon moins marquée : **OR = 1.13** (IC95% [1.04 ; 1.22]).
- Une **méta-analyse** réactualisée en 2012 par Burke et ses collaborateurs (43) a permis de retenir **79 études prospectives** et de retrouver une **augmentation d'au moins 70% du risque d'affection respiratoire sifflante**.
 - L'effet le plus fort provenant du tabagisme maternel postnatal sur le **wheezing avant l'âge de 2 ans** : **OR = 1.70** (IC95% [1.24 ; 2.35]).
 - **L'incidence de l'asthme était augmentée de 21 à 85 %** selon les études, l'effet le plus fort relevant du **tabagisme maternel prénatal** chez les **enfants de moins de 2 ans** : **OR = 1.85** (IC95% [1.35 ; 2.53]).
- La **sévérité de l'asthme** est augmentée chez les enfants exposés au tabac (44), notamment par un sur-risque de :
 - **Consultations aux urgences**
 - **Hospitalisations**
 - **Intubations orotrachéales.**
- D'un point de vue **physiopathologique** et biochimique, il a été retrouvé une **corrélation** entre l'augmentation de la concentration sanguine en **cotinine** et l'incidence de **l'hyperréactivité bronchique** (39), en accord avec les études animales.

- **Inversement**, lorsque l'exposition au tabagisme passif des enfants et des adolescents décroît, la sévérité de l'asthme décroît également (45).
- Une étude a pu mettre en évidence un **effet transgénérationnel** de l'exposition au tabac in utero sur le risque d'apparition d'un asthme. Le fait d'avoir fumé pendant la grossesse chez les grands-mères maternelles a augmenté significativement le risque d'asthme chez les petits enfants (46).
 - Ceci suggère que le poids du tabagisme maternel a probablement été sous-estimé et que la **transmission générationnelle de la susceptibilité à l'asthme** puisse se faire via des **mécanismes épigénétiques**.
 - Par la suite, pour mettre en évidence cet effet, Reham et ses collaborateurs (47) ont montré que les descendants de première génération de rats femelles gestantes traitées à la nicotine pendant la grossesse avaient subi des **modifications épigénétiques** sur l'**ADN** et les **histones**, à la fois dans les **poumons** mais aussi dans les **gonades**.
 - Ils ont également pu démontrer pour la première fois **une transmission héréditaire du phénotype asthmatique** jusqu'à la 3^e génération de descendants de sujets traités par la nicotine pendant la grossesse.

g) Augmentation du risque d'infections (respiratoires et non respiratoires) :

Qu'elles soient respiratoires ou non, il est clairement établi que le risque global d'infections est augmenté de façon significative par l'exposition au tabac.

- Ce lien concerne tout type d'infections, et en particulier :
 - **Bronchiolites**
 - **Bronchites**
 - **Pneumopathies**
 - **Tuberculose pulmonaire**
 - **Otites moyennes**
 - **Méningites bactériennes**
 - **Entérocolites nécrosantes**
 - **Transmission materno-fœtale du VIH**

- Metzger et ses collaborateurs (48) ont pu retrouver que les **nourrissons hospitalisés ou décédés à cause d'une infection** pendant leur **1^{ère} année de vie** étaient **50 % plus enclins à avoir eu une mère fumeuse** que les autres.

- Dans une **analyse en sous-groupes**, les auteurs ont montré que le **tabagisme maternel** était significativement associé à **l'hospitalisation des enfants pour épisodes infectieux** à la fois respiratoires et non respiratoires.

h) Retard du développement immunitaire :

- La recherche biomédicale a pu mettre en évidence l'existence d'interactions complexes entre **l'environnement anténatal** et la **maturation du système**

immunitaire fœtal. Les **cytokines** notamment représentent une part très importante du fonctionnement du système immunitaire et sont reconnues pour contribuer au développement de divers **phénomènes allergiques** comme l'**atopie** ou l'**asthme**.

- Dans une **étude de cohorte prospective**, Macaubas et ses collaborateurs (49) ont retrouvé une **relation inverse** entre les concentrations sanguines en **cytokines** au cordon ombilical (*IL-4*, *IL-γ* et *TNF-α* essentiellement) et le **risque d'asthme et/ou d'atopie à l'âge de 6 ans**.
 - De façon plus importante, les mêmes auteurs ont pu mettre en évidence que le tabagisme maternel était associé à **une diminution des concentrations d'IL-4, d'IL-γ et de TNF-α dans le sang au cordon**, suggérant une plus grande propension pour les enfants de développer un phénomène allergique dans leur vie future.
 - De plus, ils ont pu montrer que les enfants nés d'une mère **ayant cessé de fumer** pendant la grossesse avaient des **concentrations intermédiaires d'IL-4 et d'IL-γ** au cordon par rapport aux enfants de mère non fumeuse, suggérant ainsi que, bien que la mère cesse de fumer pendant la grossesse, le retour à des concentrations normales en cytokines ne se fait qu'à un rythme très lent.
- i) Modifications épigénétiques :
- Depuis quelques années, la recherche biomédicale s'est focalisée sur les rôles possibles de l'épigénétique concernant l'effet du tabagisme maternel sur la **croissance fœtale**.

- L'exposition au tabac in utero peut modifier l'expression de certains gènes via la **méthylation de l'ADN**, qui est le mécanisme général prépondérant des modifications épigénétiques.
- Les études ont pu montrer que le tabagisme maternel durant la grossesse pouvait **altérer les processus de méthylation de l'ADN** dans une multitude de localisations (50).
- Il a été démontré que l'usage du tabac par la mère était associé avec des perturbations de la méthylation de l'ADN de **gènes placentaires primordiaux pour le développement et la croissance du fœtus**.
- Guerrero-Preston et ses collaborateurs (51) ont pu montrer que **la méthylation globale de l'ADN était réduite dans le sang au cordon** des nouveau-nés de mère ayant fumé pendant la grossesse.
- Hormis les altérations des mécanismes de la méthylation de l'ADN placentaire et du sang au cordon, le tabagisme maternel a également été associé à des modifications de la méthylation au niveau des **leucocytes** et des **neurones** du système nerveux central et périphérique associés aux **performances cognitives**, aux **fonctions exécutives**, aux **comportements**, et à la **santé mentale** (52).

j) Exposition au tabagisme paternel et risque de développer un cancer pendant l'enfance :

- Durant les **20 dernières années**, de nombreuses études épidémiologiques se sont intéressées à l'exposition prénatale et/ou postnatale au tabagisme passif et le risque de cancer chez l'enfant.

- Une **méta-analyse** de Boffetta et ses collaborateurs (53) étudiant **plus de 30 études** épidémiologiques sur le risque de cancer chez l'enfant, et en particulier le cancer du poumon, ont suggéré une **hausse modérée** du risque de cancer (**environ 10 %**), toute histologie confondue (hormis les leucémies et les tumeurs du système nerveux central) : **RR = 1.10** (IC95% [1.03 ; 1.19]) parmi les enfants exposés au tabac in utero.
- De façon tout à fait intéressante, les mêmes auteurs ont retrouvé un sur-risque de **tumeurs cérébrales** associé au tabagisme **paternel** : **RR = 1.22** (IC95% [1.05 ; 1.40]), ainsi que de **lymphomes** : **RR = 2.08** (IC95% [2.08 ; 3.98]).
- Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider le mécanisme de ce risque associé au tabagisme paternel.

k) Perte d'audition :

- Ce domaine de recherche est **relativement récent**.

Il est reconnu que la fumée de cigarette endommage la cochlée entière entraînant une perte d'audition sur l'intégralité du spectre de fréquence sonore.

- Après ajustement sur de nombreux facteurs de confusion, les fumeurs sont **2 fois plus susceptibles** de connaître une perte d'audition que les non-fumeurs (54).
- **L'exposition prénatale** au tabac a été retrouvée associée à un **seuil plus élevé** de détection des sons purs et à une **perte unilatérale d'audition** dans les basses fréquences **à l'adolescence**.

- Il a également été retrouvé **une diminution des performances aux tests auditifs** dès la période néonatale, et ce selon une **relation dose-dépendante**.
- **Bien que la mère cesse de fumer durant le premier trimestre de grossesse**, les dommages auditifs peuvent persister d'autant que l'audition se développe durant le premier trimestre de grossesse (55). Ces déficits auditifs doivent certainement participer aux **déficits cognitifs et comportementaux** qui vont persister durant toute la vie.
- Le mécanisme n'est pas encore élucidé mais **plusieurs hypothèses** ont déjà été proposées :
 - **Malnutrition fœtale** due à l'altération de l'architecture placentaire.
 - **Hypoxie fœtale par vasoconstriction**
 - **Altération directe par la nicotine** et/ou les autres composants de la fumée de tabac.
- Des résultats similaires ont récemment été publiés concernant l'effet du tabac sur la **perte d'audition d'origine neurosensorielle** (56).

l) Caries dentaires :

Le risque de caries dentaires est *multiplié d'un facteur d'au moins 2* par l'exposition à la fumée de tabac (57).

- **3 mécanismes** sont invoqués pour expliquer ce phénomène (58) :
 - **Exposition directe de la dentition en formation** avec les composants chimiques de la fumée de tabac :
 - La **nicotine** et les **métaux lourds** comme le Cadmium seraient impliqués dans un **défaut de minéralisation de la dent**.
 - Fumer pendant la grossesse serait associé à un **retard dans la formation de la dentition**.
 - **Altération du fonctionnement des glandes salivaires** par la fumée de cigarette, ayant pour conséquence une **diminution de la capacité tampon** de la salive ainsi qu'une **diminution du flux salivaire**.
 - **Augmentation de la colonisation orale par des bactéries cariogéniques** (comme *Streptococcus mutans*), **dysfonction immune** et **diminution des taux sanguins de vitamine C** dont on sait qu'ils sont impliqués dans le mécanisme de formation de la carie dentaire.

m) Reflux gastro-œsophagien et œsophagite :

- Alaswad et ses collaborateurs (59) ont publié, en 1996, une étude étatsunienne réalisée auprès de *34 enfants*, en moyenne âgés de *4 mois*, qui avaient déjà présenté au moins un épisode de **malaise du nourrisson** (« apparent life-threatening event » des anglo-saxons). Ils retrouvaient une **forte corrélation** entre l'exposition au tabagisme passif de ces enfants et les différentes **mesures du pH** de l'étude ($p < 0.005$) : le **pH de l'œsophage** des enfants exposés au tabac était **significativement plus bas** et il existait une **relation linéaire** entre le nombre de cigarettes fumées par jour, auxquelles l'enfant était exposé, et un **indice de reflux gastro-œsophagien > 5 minutes par heure** ($r = 0.46, p < 0.05$).

Les enfants n'avaient pas d'antécédent de complication néonatale, d'anomalie congénitale, de pathologie neurologique et n'étaient pas exposés à d'autres substances que le tabac.

- Morajemzadeh et ses collaborateurs ont publié une étude cas-témoins (60), en 2013, portant sur *46 enfants* souffrant d'**œsophagite** confirmée par endoscopie, et *45 témoins*, pour qui ils mesuraient le taux de **cotinine urinaire**. 60 enfants étaient exposés au tabac et avaient des taux de cotinine urinaire significativement plus élevés ($p = 0.02$).

Les taux de cotinine urinaire étaient **significativement plus élevés** chez les enfants souffrant d'œsophagite : **$24.98 \pm 6.4 \text{ ng/mL}$ vs $15.16 \pm 3.9 \text{ ng/mL}$** ($p = 0.04$).

- Ce résultat était déjà retrouvé en 1995 par Shabib et ses collaborateurs (61).

- Wielkoszynski et ses collaborateurs (62), en 2006, en Pologne, ne retrouvaient ce résultat que pour les **infections documentées à *Helicobacter pylori*** et non pour les œsophagites.

n) Syndrome métabolique :

- Le syndrome métabolique associe par définition :
 - **Intolérance au glucose**
 - **Dyslipidémie**
 - **Obésité**
 - **Hypertension artérielle**

L'association entre le risque de syndrome métabolique et l'exposition au tabac a été clairement établie dans de nombreux pays.

- Une étude récente (63) a retrouvé **une augmentation d'un facteur 4.4 du risque d'obésité à 6 ans par le tabac.**
- Un certain nombre d'hypothèses ont été avancées pour expliquer ce phénomène :
 - **Barker** avance l'hypothèse connue sous le nom d' « **hypothèse du phénotype économique** » chez les anglo-saxons, et propose que les mécanismes d'adaptation phénotypique des premiers instants de vie sont destinés à **privilégier la survie** (64).
 - L'hypothèse est que le fœtus en formation in utero et agressé par le tabac développe des caractéristiques métaboliques de survie dans un **environnement pauvre en éléments nutritifs**.
 - Après l'accouchement, le nourrisson ayant été exposé au tabac in utero aura un risque accru de développer un syndrome métabolique,

surtout si l'on considère les **habitudes diététiques des pays développés** privilégiant de plus en plus une alimentation riche en **acides gras saturés** et en glucides à **fort index glycémique**.

- Une autre théorie propose que les enfants nés de mère fumeuse ayant tendance à l'hypotrophie, le syndrome métabolique est le résultat de la « **compensation** » de la **vitesse de croissance** après l'accouchement (65).
- D'autres auteurs proposent encore que les **déséquilibres neuroendocrines** induits par le tabagisme passif contribuent au syndrome métabolique.
- Enfin, d'autres théories imputent les différences comportementales des mères fumeuses comme le **taux d'allaitement maternel**, **l'activité physique** et par-dessus tout le **profil diététique**.

L'exposition au tabac chez l'enfant, qu'elle soit in utero ou après l'accouchement, est délétère pour sa santé.

Chez l'enfant, le tabagisme passif est la première cause évitable de : mort subite du nourrisson, hypotrophie néonatale, pathologies ORL, reflux gastro-œsophagien, infections respiratoires, asthme et phénomènes atopiques principalement.

C. LES BENEFICES DE L'ALLAITEMENT MATERNEL POUR LA SANTE DE L'ENFANT

Ce chapitre a été majoritairement rédigé à partir de la synthèse sur l'allaitement maternel, réalisée dans le cadre du Programme National Nutrition Santé (PNNS) par la Société Française de Pédiatrie (SFP) en 2006 (66). Une actualisation des données de la littérature scientifique concernant l'allaitement maternel est exposée ci-après à partir des articles publiés sur la cohorte nationale ELFE en 2011 pour la France, et à partir de la large revue et méta-analyse de Victora et ses collaborateurs (67), publiée dans le journal LANCET en 2016, pour l'épidémiologie comparée à l'échelle mondiale.

1. Généralités et définitions :

L'allaitement maternel constitue l'aliment de référence pour l'alimentation du nourrisson pendant les premiers mois de vie.

- Le terme « **allaitement maternel** » est réservé à l'alimentation du nouveau-né ou du nourrisson par le lait de sa mère.
- L'allaitement maternel est dit « **exclusif** » lorsque le nourrisson reçoit uniquement du lait maternel à l'exception de tout autre ingestat, solide ou liquide, y compris l'eau.
- L'allaitement maternel est dit « **partiel** » lorsqu'il est associé à une autre alimentation (substituts de lait, céréales, eau, etc...).
- En cas d'allaitement maternel partiel, celui-ci est dit « **majoritaire** » si les apports de lait maternel représentent au moins 80% des besoins quotidiens du nourrisson.
- Le nourrisson reçoit du lait maternel, soit par l'intermédiaire de « **l'allaitement au sein** » où le nourrisson tète le sein de sa mère pour qu'il

produise du lait, soit par l'intermédiaire d'une « **réception passive** » via un récipient (biberon, cuillère, tasse, etc...).

- Le « **sevrage** » correspond à l'arrêt complet de l'allaitement maternel. Il ne doit pas être confondu avec le début de la diversification alimentaire.
- L'Assemblée Générale de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a émis la recommandation en 2001 (68) :
 - **D'un allaitement maternel exclusif pendant les 6 premiers mois de la vie,**
 - **De la poursuite de l'allaitement jusqu'à l'âge de 2 ans** voire au-delà en fonction du souhait des mères.
- La promotion de l'allaitement maternel est un des objectifs spécifiques pour l'enfant du **Programme National Nutrition Santé (PNNS)** en France.

2. Spécificités de l'allaitement maternel en France :

- a. Epidémiologie comparée de l'allaitement maternel selon les pays à l'échelle mondiale et européenne :

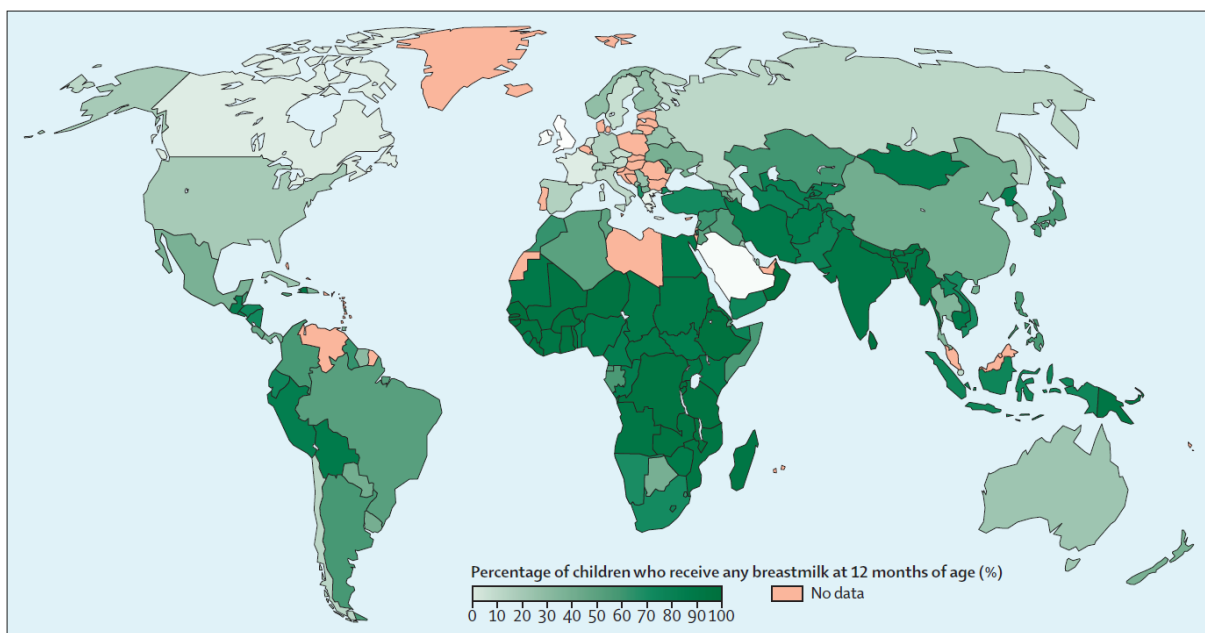
La production de lait maternel à travers le monde est très semblable dans les différentes populations, quels que soient le niveau de vie et l'état nutritionnel des mères (67).

- En 2016, les 3 continents où la prévalence de l'allaitement maternel à 12 mois est la plus élevée sont :
 - **L'Afrique sub-saharienne**
 - **L'Asie du sud**
 - **L'Amérique latine**

La prévalence de l'allaitement maternel en France est une des plus faibles des pays européens.

- **56% des enfants** nés en **France** en 2002 étaient allaités au sein en sortant de la maternité, contre **plus de 90%** dans les **pays scandinaves** (Suède, Norvège, Finlande, etc...) à la même période.
- En 2016, la **France** fait partie des **3 seuls pays** dans le monde dont la prévalence de l'initiation de l'allaitement maternel à la maternité **reste inférieure à 80%**, avec l'**Espagne** et les **Etats-Unis**.

Figure 9



Comparaison de la prévalence de l'allaitement maternel à 12 mois selon les pays (Victora et al., LANCET 2016)

b. Situation épidémiologique actuelle en France :

La prévalence de l'allaitement maternel en France, bien que parmi les plus faibles d'Europe, a tendance à augmenter avec le temps.

- **56% des enfants** nés en **France** en 2002 étaient allaités au sein en sortant de la maternité.
- **En 2010**, la prévalence de l'allaitement maternel (exclusif ou mixte) à la maternité, en France, était de **69%** (69).

En 2011, selon les données issues de la cohorte nationale ELFE (70), la prévalence de l'allaitement maternel (exclusif ou mixte), à la maternité, était estimée à 70.5% (IC95% : [69.8 ; 71.2]).

- Il existe en France de **fortes disparités régionales** concernant l'allaitement maternel :
 - Sont inférieurs à la moyenne (en 2002) : La Bretagne, le **Nord-Pas de Calais** (36.2% des enfants).
 - Sont supérieurs à la moyenne (en 2002) : l'Aquitaine, la Provence, l'Alsace, l'**Ile-de-France** (71% des enfants).
- La **durée médiane de l'allaitement maternel en France** en 1998 (71) était de **10 semaines** (= 50% des enfants sont encore allaités à 2 mois et demi). Alors que dans les **pays scandinaves**, ce chiffre **dépassait 65%** à la même période.

En 2014, selon les données issues de la cohorte nationale ELFE (72), la durée médiane globale de l'allaitement maternel en France était de 17 semaines.

c. Facteurs influençant l'augmentation de la prévalence de l'initiation de l'allaitement maternel en France :

Les mères des pays de haut niveau socio-économique allaitent significativement moins que les mères des autres pays.

Dans une étude nationale récente, basée sur la cohorte ELFE (70), la décision d'allaiter en maternité s'est retrouvée corrélée à plusieurs facteurs :

- **Caractéristiques sociodémographiques et culturelles de la mère** ($p < 0.001$) :
 - Etre née à l'étranger
 - Etre cadre ou exercer une fonction intellectuelle supérieure
 - Niveau d'études supérieur ou égal au baccalauréat
 - Etre mariée
 - Avoir plus de 30 ans
 - Avoir été étudiante ou en emploi avant la grossesse
- **Santé et comportement de la mère pendant la grossesse** ($p < 0.001$) :
 - Avoir un IMC entre 18.5 et 30 kg/m²
 - Ne pas avoir fumé pendant la grossesse (relation linéaire inverse entre le nombre de cigarettes fumées par jour au 3^e trimestre et la prévalence de l'allaitement)
 - Avoir participé aux séances de préparation à la naissance
- **Caractéristiques de la naissance et de l'accouchement** ($p < 0.001$) :
 - Absence de transfert de l'enfant à la naissance
 - Grossesse unique
 - Age gestationnel > 37 semaines d'aménorrhée
 - Poids de naissance de l'enfant > 2500 g

- Rang de l'enfant ≥ 2 dans la fratrie
- Présence du père à l'accouchement

d. Facteurs influençant l'augmentation de la durée de l'allaitement maternel en France :

Il est à noter que, dans un même pays, les mères dont le niveau de vie est plus bas allaitent statistiquement plus longtemps que les mères de plus haut niveau de vie.

- Victora et ses collaborateurs ont retrouvé en 2016, dans une méta-analyse mondiale (67), une **forte corrélation inverse** entre l'allaitement maternel à 6 mois et le **niveau de vie** ($r = -0.84, p < 0.0001$). *C'est-à-dire qu'à chaque fois que le niveau de revenus double, la prévalence de l'allaitement maternel chute de 10%.*

En revanche, il n'existait qu'une **corrélation modérée** entre le fait **d'allaiter exclusivement** son enfant au lait maternel et la **poursuite de l'allaitement** ($r = 0.54$).

- Les **facteurs favorisant une durée d'allaitement plus longue** sont (72) :
 - La décision d'allaiter prise avant la grossesse,
 - La multiparité,
 - La catégorie socio-professionnelle du père élevée,
 - L'acquisition du dernier diplôme de la mère à un âge > 19 ans
 - La proximité du bébé la nuit à la maternité.

- Les **facteurs associés** à une **durée plus courte** d'allaitement maternel sont (72) :

- Le sentiment pour la mère que son lait n'est pas « bon » ou en quantité insuffisante pour son nourrisson,
- L'utilisation de biberons de complément en maternité.

3. Effets préventifs de l'allaitement maternel sur la santé de l'enfant à l'échelle mondiale :

a. Sur la mortalité infantile globale :

- 3 études (73) ont évalué le taux de **mortalité infantile**, dans les pays de **niveau socio-économique faible à moyen**, en fonction du type d'allaitement :
- Elles ont retrouvé un **effet protecteur global fort** : seuls 12% de mortalité infantile globale chez les enfants de *moins de 6 mois* **allaités de façon exclusive**.
- En comparaison aux enfants allaités au sein de façon exclusive :
 - Le risque relatif des enfants allaités au sein de façon **prédominante** était de $RR = 1.48$ ($IC_{95\%} [1.14 ; 1.92]$).
 - Le risque relatif des enfants allaités au sein de façon **partielle** était de $RR = 2.83$ ($IC_{95\%} [1.63 ; 4.97]$).
 - Le risque relatif des enfants **non allaités** au sein était de $RR = 14.4$ ($IC_{95\%} [6.13 ; 33.9]$).

Il existe une relation dose-effet inverse entre la quantité de lait maternel quotidienne reçue et le taux de mortalité infantile dans les pays de niveau socio-économique faible à moyen, pendant les 6 premiers mois de vie.

- 3 autres études (74) ont évalué l'augmentation du **risque de décès** chez les enfants de moins de 6 mois **non allaités** : **risque x3.5** chez les **garçons**, **risque x4.1** chez les **filles**.

- Cet effet protecteur de l'allaitement maternel semble **diminuer avec l'âge** du nourrisson.
 Chez les enfants âgés de 6 à 23 *mois*, la **mortalité infantile** chute de **50%** chez les **allaités**.

- Une méta-analyse de 6 *études* de haute qualité (75) dans les pays de **haut niveau socio-économique** retrouve une **diminution de 36%** (IC95% [19 ; 49]) de la prévalence de la **mort inattendue du nourrisson**.

- Une autre méta-analyse (75) de 4 *essais contrôlés randomisés* dans les pays de **haut niveau socio-économique** retrouve une **diminution de 58%** (IC95% [4 ; 82]) de la prévalence de l'**entérocolite ulcéro-nécrosante**.

b. Sur le risque infectieux :

Il est aujourd'hui considéré comme un fait démontré que les jeunes enfants nourris au sein ont un risque moins élevé d'infections bactériennes ou virales et une moindre mortalité d'origine infectieuse que les enfants nourris à base de préparations lactées, et ce quel que soit le niveau socio-économique du pays (76) (74).

(cf. Annexe 5 concernant les mécanismes physiologiques de protection immunitaire de l'allaitement maternel).

Etat des lieux de la littérature scientifique :

- Sur la base de 66 articles, dont 3 essais randomisés, Victora et ses collaborateurs (67) concluent à un **effet protecteur** de l'allaitement maternel, dans les pays de **niveau socio-économique faible à moyen**, contre la **diarrhée** et les **infections respiratoires** :
 - Ils estiment que **la moitié des diarrhées et le tiers des infections respiratoires** devraient être évités par l'allaitement maternel.
 - L'allaitement maternel permettrait également d'éviter **72% des hospitalisations pour diarrhée** et **57% des hospitalisations pour infection respiratoire basse**.
 - Ils concluent également à un effet protecteur important de l'allaitement maternel sur les **otites moyennes aiguës**, cet effet étant plus important dans les pays de **haut niveau socio-économique**. En revanche, l'effet devient **non significatif** lorsque les enfants sont âgés de *plus de 2 ans*.

- Cette **corrélation** a également été observée concernant la **durée de l'allaitement** maternel et la moindre incidence des **diarrhées infectieuses**. Précisément, cette « **relation dose-effet** » est retrouvée chez les enfants **allaités exclusivement au sein pendant 6 mois**, en comparaison aux enfants allaités au sein 3 mois (77).
- En revanche, prolonger l'allaitement *au-delà de 6 mois* n'a pas augmenté de façon significative l'effet protecteur vis-à-vis des diarrhées infectieuses.
- Le nourrisson nourri au sein pendant *au moins 3 mois* présente également moins d'infections de la **sphère ORL (rhinites, otites) ou respiratoires**. L'allaitement maternel semble également **diminuer la gravité** de ces infections lorsqu'elles surviennent.
- Bachrach et ses collaborateurs (78), dans une méta-analyse en 2003, rapporte une **diminution d'au moins un tiers** des hospitalisations pour **affections respiratoires** chez les enfants nourris au lait maternel **de façon exclusive pendant au moins 4 mois**.
- Oddy et ses collaborateurs (79) ont également montré, dans une étude prospective, que le fait **d'être allaité au moins 3 mois**, diminuait significativement le nombre de **consultations et d'hospitalisations pour infections respiratoires** (infections ORL, bronchites asthmatiformes, bronchiolites, etc...), cet effet se prolongeant **jusqu'à l'âge de 12 mois**. Cet effet **persiste après ajustement** sur le **tabagisme** et le **niveau socio-économique** des parents.
- **Tous ces effets semblent en revanche moindres lorsque l'allaitement maternel n'est que partiel.**

Hypothèses physiopathologiques :

- **L'immaturation des systèmes immunologiques** de défense chez le nouveau-né **affecte la production et la mémoire des lymphocytes T**, ce qui retentit également sur la **réponse cellulaire B**.
- La **production d'immunoglobulines est faible** chez le nouveau-né.
- Il a été observé que le fait de recevoir un allaitement maternel **ralentissait l'involution de la glande thymique**, sans explication physiologique univoque à ce jour.
- Le lait maternel contient des substances reconnues comme **immuno-modulatrices** (80), qui participent également à la **fonction phagocytaire** :
 - ACTH, cortisol, TRH
 - Facteurs de croissance
 - Cytokines
 - Lactoferrines (activité bactéricide démontrée)
 - Lysozyme, bactéricide
 - Kappa-caséine glycosylée, inhibitrice de l'adhésion bactérienne aux muqueuses digestives et respiratoires.
- Les **IgA de type sécrétoire**, présentes dans le lait maternel, véhiculent les **anticorps** sécrétés par l'organisme maternel dirigés contre les **bactéries**, les **virus** ou les organismes **fongiques**.
- D'autres facteurs présents dans le lait maternel renforcent l'« **effet barrière** » des défenses **épithéliales** intestinales et respiratoires par

augmentation de leur **trophicité**, mais également par action sur la sécrétion et la composition des **mucines**.

- L'allaitement permet le **transfert de l'immunité passive maternelle** par la **voie dite « entéro-mammaire »**.

c. Sur les phénomènes immuno-allergiques :

L'effet de l'allaitement maternel sur le risque allergique est à ce jour encore controversé.

- Un enfant est considéré à risque d'allergie **lorsqu'au moins un de ses parents présente une allergie**.
- Gdalevich et ses collaborateurs (81) ont réalisé en 2001 une méta-analyse regroupant *18 études prospectives*. Ils estiment **l'OR global pour la dermatite atopique à 0.68 [0.52 ; 0.88]** en cas d'allaitement maternel **pendant au moins 3 mois**. *Cet effet n'était pas observé lorsqu'aucun des parents n'était atopique.*
- Le même auteur rapporte un effet similaire sur **l'asthme** dans une méta-analyse de *12 études* (82), avec un **OR = 0.70 [0.60 ; 0.81]**, effet le plus marqué en cas **d'antécédent d'atopie familiale** également.
- Victora et ses collaborateurs, dans une vaste méta-analyse en 2016 (67), retrouvent un effet protecteur de l'allaitement maternel chez les enfants de *moins de 5 ans* sur la prévalence de la **rhinite allergique**.
 - En revanche, ils ne retrouvent pas d'effet statistiquement significatif sur l'eczéma ou les allergies alimentaires.

- Après analyse de 29 études sur l'**asthme**, les auteurs retrouvent une **diminution significative de 9%** (IC95% [2 ; 15]) de la prévalence de l'asthme chez les allaités. *Cet effet était moins significatif lorsque les auteurs restreignaient leurs calculs aux études incluant des facteurs de confusion.*
- *Cependant, il existe d'autres études ayant rapporté des résultats entrant en **contradiction** avec cet effet protecteur :*
 - Wright et ses collaborateurs (83), en 2001, ont retrouvé un **sur-risque d'asthme entre 6 et 13 ans** chez les enfants allaités par une **mère souffrant d'atopie**, alors qu'il observait un **effet protecteur** sur le **wheezing** pendant les 2 premières années de vie.
 - Sears et ses collaborateurs, en 2002 (84) et 2003 (85), dans une cohorte néo-zélandaise de *plus de 1000 enfants*, ont rapporté que l'allaitement maternel **aggravait le risque atopique général entre 13 et 21 ans.**
- Kramer et ses collaborateurs (86), dans une méta-analyse publiée en 2000, ont rapporté un **effet préventif de l'allaitement maternel sur l'eczéma.** *Cependant, d'autres études, moins puissantes d'un point de vue méthodologique, ont également retrouvé des résultats contradictoires.*

L'allaitement maternel semble prévenir certains phénomènes immuno-allergiques (asthme, rhinite allergique, eczéma), en particulier lorsqu'au moins un des parents présente un antécédent d'atopie, pendant les premières années de vie.

Cependant, cet effet n'est pas unanimement retrouvé selon les études et les critères étudiés, en particulier certains auteurs retrouvent un effet délétère de l'allaitement maternel d'une mère atopique sur le risque tardif d'atopie chez l'enfant (> 6 ans) et l'adolescent.

d. Sur les pathologies orales et dentaires :

- Victora et ses collaborateurs (67) ont analysé 49 études, réalisées dans les pays de **niveau socio-économique faible à moyen**, et ont retrouvé une **réduction de 68%** (IC95% [60 ; 75]) des **malpositions dentaires** chez l'enfant.
- En revanche, un **allaitement maternel prolongé au-delà de 12 mois** et le fait de **recevoir une alimentation la nuit** augmentait le **risque par 2 à 3** de **caries dentaires**. Les auteurs avancent qu'il est possible que ce résultat soit dû à une **hygiène bucco-dentaire insuffisante**.

e. Sur le surpoids et l'obésité :

La plupart des études sont concordantes sur l'augmentation du risque d'obésité à l'adolescence et à l'âge adulte en l'absence d'allaitement maternel dans la petite enfance.

Etat des lieux de la littérature scientifique :

- Selon 5 études internationales (66) portant sur plusieurs dizaines de milliers d'enfants, **l'OR associé à l'obésité** chez les enfants allaités a été estimé

comme allant **de 0.61 à 0.85**. Le groupe de travail de la SFP souligne tout de même la possible existence de **facteurs de confusion**, pouvant à la fois être associés à la prévalence de l'allaitement maternel et/ou de l'obésité.

- Strauss et ses collaborateurs (87), en 2003, dans une critique d'une de ces études mentionne le **faible pourcentage d'enfants n'ayant jamais été allaités au sein** (9.3%) comme pouvant être à l'origine d'une **non représentativité globale**.
- Par ailleurs, **il n'est pas retrouvé de relation « dose-effet »** entre la durée de l'allaitement maternel et la corpulence des enfants, ce qui plaiderait contre un effet direct de l'allaitement maternel.
- Von Kries et ses collaborateurs (88) en 1999, dans une étude réalisée en Bavière, **après ajustement** sur la classe sociale et les conditions de vie familiale, ont tout de même retrouvé un **OR à 0.75 [0.57 ; 0.98]**, avec cette fois-ci une **relation dose-effet**, la prévalence de l'obésité étant respectivement de :
 - 3.8% lorsque les enfants ont été allaités *2 mois*
 - 2.3% lorsque l'allaitement maternel dure *3 à 5 mois*
 - 1.7% si l'enfant est allaité *entre 6 et 12 mois*
 - 0.8% si l'allaitement dure *plus d'un an*.

Il est à noter cependant que cette étude souffrait de **biais méthodologiques** importants, avec une certaine « incohérence » des résultats, notamment concernant la prévalence de l'allaitement maternel exclusif au-delà de 6 mois.

- Bergmann et ses collaborateurs (89) en 2003 ont réalisé une étude de cohorte, prospective, multicentrique, portant sur *plus de 900 enfants suivis*

jusqu'à l'âge de 6 ans, qui **confirme l'effet protecteur de l'allaitement maternel** vis-à-vis de l'obésité. Leurs critères de jugement étaient l'**IMC** et l'importance des **plis cutanés**.

- Une différence significative est observée *dès l'âge de 3 mois*.
 - A l'âge de *4-5 ans*, le risque d'obésité est **multiplié par 2** chez les enfants non allaités.
 - A l'âge de *6 ans*, ce risque est **multiplié par 3**.
- Un modèle de **régression logistique** n'a pu être fait que sur *environ 500 enfants* et a pu identifier comme **facteurs de risque indépendants d'obésité** :
- **IMC maternel élevé > 27 kg/m²**
 - **Tabagisme maternel**
 - **Statut social défavorisé**
- L'absence d'allaitement maternel a été associée de façon significative à un **rebond précoce d'adiposité**, facteur de risque connu d'obésité.
- Amstrong et ses collaborateurs (90) en 2002 ont réalisé une étude en Ecosse portant sur *32 300 enfants*, et retrouvent un **OR à 0.70 [0.61 ; 0.80]**, allant dans le même sens que les études précédentes.
- Grummer et ses collaborateurs (91) en 2004, aux Etats-Unis, retrouvent pour leur part :
- **OR = 0.70 [0.50 ; 0.99]** lorsque l'allaitement dure *de 6 à 12 mois*.
 - **OR = 0.49 [0.25 ; 0.85]** lorsqu'il dure *plus de 12 mois*.

- Victora et ses collaborateurs (67), en 2016, retrouvaient une **diminution de 26%** (IC95% [22 ; 30]) de la prévalence du **surpoids** et de l'**obésité** lorsque l'allaitement maternel était **prolongé**.
 - En revanche, cette association n'était pas retrouvée dans une méta-analyse compilant 36 *articles* (dont 11 incluait des facteurs de confusion).
 - Après ajustement sur les **facteurs de confusion**, les auteurs retrouvaient une **diminution de 13%** (IC95% [6 ; 19]) de la prévalence de l'obésité chez les enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel prolongé.

Hypothèses physiopathologiques :

- Les nourrissons allaités au sein **régulent probablement mieux les quantités de lait qu'ils ingèrent** en comparaison à ceux nourris au biberon. Aux facteurs de confusion près, il a été démontré dans plusieurs études une différence significative en taille et en poids chez les enfants non allaités, **effet apparaissant au 2^e trimestre de vie, et persistant au moins jusqu'à l'âge de 2 ans** (92).
- Lucas et ses collaborateurs (93) en 1981 ont montré des **insulinémies significativement plus élevées** chez les nourrissons ne recevant que du lait industriel, l'insuline étant connue pour stimuler le **développement des adipocytes et l'adipogénèse**.
- Rolland-Cachera et ses collaborateurs (94) évoquent en 1995 le rôle d'un **apport protéique élevé** à l'âge de 2 ans vis-à-vis de l'augmentation du

risque d'obésité à 8 ans, via le **rebond précoce d'adiposité**. Comme évoqué précédemment, le lait maternel a une teneur particulièrement faible en sources protéiques.

- Certains **biofacteurs** présents dans le lait maternel pourraient également participer à la **régulation de l'adipogénèse** (insuline, hormone de croissance, somatostatine, etc...).

f. Sur le risque cardio-vasculaire à l'âge adulte :

- Sur la base de 11 études, Victora et ses collaborateurs (67), en 2016, retrouvent une **diminution de 35%** (IC95% [14 ; 51]) de l'incidence du **diabète de type 2** chez les adultes ayant été allaités dans l'enfance.
 - Ils concluent à une **cohérence** de ce résultat par rapport à ceux retrouvés pour le surpoids et l'obésité.
 - Ils précisent qu'une revue plus ancienne sur la base de 6 études suggérait un **effet protecteur** de l'allaitement maternel sur l'incidence du **diabète de type 1**.
- Les auteurs de la même étude **ne concluent pas à une association statistiquement significative** entre l'allaitement maternel et la baisse de **pression artérielle systolique** (43 études), la baisse de la **pression artérielle diastolique** (38 études) et la baisse du taux de **cholestérol total** (46 études).

g. Sur les performances cognitives :

- Victora et ses collaborateurs (67), en 2016, retrouvent une **augmentation de 3.4 points** (IC95% [2.3 ; 4.6]) aux **tests du QI**, statistiquement

significative, chez les enfants ayant été allaités, à partir de *16 études* incluant des **facteurs de confusion** (stimulation cognitive à domicile, niveau intellectuel de la mère, tabagisme maternel).

- Une **association positive** statistiquement significative a été retrouvée entre le fait d'avoir reçu un allaitement maternel et la **réussite scolaire**, et ce dans plusieurs pays (Royaume-Uni, Nouvelle-Zélande, Brésil). *Cependant, cette association était moins forte dans les pays de niveau socio-économique faible à moyen.*

7) Allaitement maternel, médicaments et polluants :

- Parmi les **polluants**, il est **indispensable** d'expliquer à la mère qui allaite son nourrisson que les substances suivantes **passent dans le lait maternel**, et qu'il est préférable de **ne pas en consommer** :
 - **Le cannabis**
 - **La nicotine (qui fera l'objet d'un chapitre entier ci-après)**
 - **La caféine**
 - **L'alcool**
- Concernant les **médicaments**, il est possible de déterminer certaines de leurs **propriétés** qui auront pour résultat un passage important dans le lait maternel et donc une exposition non justifiée et parfois néfaste pour la santé du nourrisson :
 - Le **faible poids moléculaire** (ce qui, par exemple, n'est pas le cas de l'insuline et des héparines non fractionnées)
 - Une forte **liposolubilité**
 - Une **faible liaison aux protéines plasmatiques** (iode, bêtabloquants, benzodiazépines, phénobarbital)

- Il existe également des médicaments pour lesquels un **effet néfaste sur la santé du nourrisson** est déjà connu : anticoagulants oraux, benzodiazépines, lithium, phénobarbital, théophylline, atropine, codéine, morphine, cyclines, etc...

En pratique, il est recommandé de contre-indiquer chez la femme allaitante : le tabac, les boissons alcoolisées, les « excitants » (caféine, théine, etc...) et l'automédication.

La France, comme beaucoup d'autres pays, a inscrit dans ses priorités de santé publique la promotion de l'allaitement maternel, aux vues du niveau de preuve consistant des bénéfices de l'allaitement maternel pour l'enfant, concernant : la réduction de la mortalité infantile globale, la prévention des diarrhées infectieuses, des infections ORL et respiratoires basses, la croissance optimale du nourrisson allaité, et la prévention des troubles métaboliques, en particulier de l'obésité infantile.

Ces bénéfices n'excluent pas d'informer les femmes qui allaitent du passage de composés toxiques dans le lait maternel via l'alimentation, le tabagisme ou l'automédication.

L'allaitement maternel est encore à ce jour un sujet d'actualité pour la recherche scientifique, comme en témoignent les récentes études parues en 2016, qu'il s'agisse de recherche scientifique fondamentale ou clinique.

D. INTERACTIONS ENTRE L'ALLAITEMENT MATERNEL ET LE TABAGISME

1) Effets du tabagisme sur l'allaitement maternel :

a) Les composants du tabac dans le lait maternel :

La nicotine :

- La **demi-vie** de la **nicotine** dans le **lait maternel** a été évaluée à environ **2 heures**.
- L'**absorption** de la nicotine ingérée via le lait maternel se fait de façon **très rapide** par l'**intestin du nourrisson** allaité et **s'accumule** dans différents tissus.
- La nicotine est suspectée de causer (95) :
 - **Apnées**
 - **Agitation**
 - **Vomissements**
- *Il n'existe pas de connaissance sur la période exacte à laquelle les nourrissons développent la capacité de métaboliser correctement et complètement la nicotine.*
- Dans une étude observationnelle étatsunienne de 1998, les taux de **cotinine urinaire** retrouvés chez les enfants de mère fumeuse qui reçoivent du lait maternel sont **considérablement plus élevés** que ceux des enfants de mère fumeuse n'en recevant pas (**jusqu'à 10 fois supérieurs**) (96), à un taux équivalent à celui retrouvé chez un fumeur adulte (97).

- Les auteurs de l'étude font l'hypothèse que les effets attribués à l'exposition environnementale au tabac par inhalation puissent être fortement **influencés par l'allaitement maternel**.

Les autres composants toxiques du tabac :

- Les effets directs des composants toxiques du tabac via le lait maternel sur l'enfant allaité, hormis la nicotine, n'ont été que **très peu étudiés** jusqu'à présent, et ne retrouvent pas de résultats suffisamment significatifs pour en tirer des conclusions valides (98) (99).
- Une étude italienne publiée en 2007 (100) retrouvait néanmoins une teneur en **hydrocarbures polycycliques aromatiques** (PAH) plus élevée dans le lait maternel chez les mères fumeuses, directement **attribuable au tabagisme maternel** (ajusté sur le lieu de résidence urbain/rural).

b) Altération de la quantité et de la qualité du lait maternel par le tabagisme :

- Dans une étude observationnelle danoise publiée en 2003 (101), auprès de *140 mères* allaitant leur enfant (*50 fumeuses et 90 non fumeuses*), les auteurs retrouvaient une **diminution d'environ 50%** de la **teneur en iode** du lait maternel chez les mères fumeuses (*26 µg/L vs 53.8 µg/L, $p < 0.001$*). Ils suggéraient que les enfants de mère fumeuse puissent souffrir d'avantage de **carences en iode** s'ils sont allaités, et suspectent que cela ne soit responsable **d'altérations métaboliques et cognitives**.
- Les mères fumeuses sont reconnues pour avoir des **taux de base significativement plus bas de prolactine** (102), ce qui pourrait être

responsable d'une **diminution de la quantité de lait** disponible pour le nourrisson allaité.

- Une étude ayant suivi des **enfants prématurés** allaités au lait maternel (103) ont retrouvé une **quantité journalière de lait significativement plus basse** chez les mères fumeuses (*514 mL/jour chez les non fumeuses vs 406 mL/jour chez les fumeuses en moyenne*), y compris après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion. Par ailleurs, les **mères non fumeuses** observaient une **augmentation** significative de leur **quantité journalière** de lait produite *après 1 mois*, ce qui n'était pas le cas de **mères fumeuses**, pour qui la quantité journalière de lait produite **n'augmentait pas**.
- Dans une étude publiée en 2013 (104), les auteurs retrouvaient que le lait maternel des mères fumeuses était significativement plus chargé en **acides gras monoinsaturés** dont **l'effet néfaste** sur le métabolisme est bien connu. A contrario, la teneur en **acides gras polyinsaturés** ($\omega 3$ et $\omega 6$) était **significativement plus faible** dans le lait maternel des mères fumeuses.
- En 2012, Bachour et ses collaborateurs publient une étude (105) où ils observaient, en plus d'une **diminution de 26%** de la teneur en **lipides**, une **diminution de 12%** de la teneur en **protéines** du lait de mères fumeuses en comparaison aux non fumeuses, alors que la **densité du lait** restait **inchangée** dans les 2 groupes. Ils observaient également une **diminution de la concentration d'IgA** de 27% chez les mères fumeuses (mais non significative).
- En 2012, Zagiersky et ses collaborateurs publient une étude (106) où le **pouvoir antioxydant** du lait maternel est **moindre** chez les mères fumeuses de façon statistiquement significative ($p = 0.006$).

c) Prévalence de l'allaitement maternel à la maternité chez les mères fumeuses (70) :

- L'**initiation** de l'allaitement maternel en maternité chez les mères ayant fumé pendant la grossesse a été estimée *entre 8 et 35% aux Etats-Unis*.
- Lepage et ses collaborateurs (107), en 2005, ont publié un article sur ce sujet au Québec, dans une méta-analyse, où ils concluent à **3 résultats fondamentaux** concernant les mères fumeuses qui allaitent leur nourrisson, à savoir :
 - **Les mères fumeuses allaitent moins ;**
 - **Les mères fumeuses cessent plus rapidement l'allaitement ;**
 - **Les mères fumeuses ont des conditions socio-économiques moins favorables que les mères non fumeuses.**
- *Jusqu'en 2014, aucune étude n'avait été publiée sur ce sujet en France.*
- C'est à partir des résultats basés sur l'étude de la **cohorte ELFE** que les premières estimations nationales françaises sur la **prévalence de l'allaitement en maternité** (en 2011) selon les **caractéristiques des parents** et les **conditions de l'accouchement** ont pu être publiées :
 - Dans l'étude ELFE, en 2011, la prévalence des mères **ayant fumé au moins une cigarette** pendant la **grossesse** était de **21.7%**.
 - La **prévalence de l'allaitement maternel** en maternité, en France en 2011, selon ELFE, chez les mères ayant fumé au moins 1 cigarette pendant la grossesse était de **55%** (52% pour les mères ayant fumé jusqu'au 3^e trimestre de grossesse).

- Les auteurs discutent le fait que, ce sont les mères **les moins favorisées socialement** qui fumaient le plus, en comparaison aux mères ayant un statut social élevé (10% de mères fumeuses chez les cadres, 35% chez les ouvrières).

d) Durée de l'allaitement maternel en France chez les mères fumeuses (72):

- Jusqu'en 2014, aucune étude n'avait été publiée en France sur les caractéristiques de l'allaitement maternel chez les mères fumeuses.
- Horta et ses collaborateurs, en 2001, publient une méta-analyse (108), au Brésil, où ils estiment que le **risque de cessation précoce de l'allaitement** (avant 3 mois dans leur étude) chez les mères fumeuses est environ **2 fois plus élevé** que chez les mères non fumeuses ($OR = 1.93$, $IC95\% [1.55 ; 2.40]$). Après ajustement sur les facteurs de confusion, et sélection des études n'ayant qu'au maximum 15% de perdus de vue, cet OR diminue à 1.50 ($IC95\% [1.34 ; 1.68]$).
- En 2014, les résultats de l'étude EPIFANE (109), étude de cohorte réalisée en 2012 auprès de 2806 couples mère/enfant suivis pendant 12 mois et issus de 136 maternités, montraient :
 - Une **médiane de la durée de l'allaitement maternel** significativement **plus basse chez les fumeuses** (7 semaines vs 15 semaines, $p < 0.05$)
 - Une **proportion d'enfants allaités au sein** significativement **plus basse** ($p < 0.05$), de l'initiation en maternité jusqu'à 12 mois, chez les mères ayant fumé pendant la grossesse :
 - 58.5% à la naissance
 - 19.2% à 3 mois

- 9.8% à 6 mois
- 3% à 12 mois
- Ceci confirme l'état de fait que les mères fumeuses allaitent moins en proportion et moins longtemps.
- Une autre étude réalisée à partir de la cohorte ELFE, dont l'échantillon représente *plus de 18 000 enfants* recrutés en 2011 et qui vont être suivis sur 20 ans, présentaient les **facteurs associés** à une **diminution** significative ($p < 0.05$) de la **durée de l'allaitement** maternel en France :
 - Grossesses multiples
 - Prématurité < 37 SA
 - Hypotrophie avec poids de naissance < 2500 g
 - Naissances par césarienne
 - Nécessité d'un transfert pour état de santé précaire
 - Mères < 30 ans
 - Mères seules ou en couple sans être mariées
 - Niveau d'études intermédiaire (CAP/BEP, lycée)
 - Reprise du travail avant 10 semaines
 - Surpoids/obésité maternels
 - Tabagisme pendant la grossesse
- Il est à noter que la majorité des facteurs associés à la variation de la durée de l'allaitement maternel étaient également ceux associés à son initiation en maternité.

2) Les effets de l'allaitement maternel sur les complications imputables au tabagisme passif chez l'enfant :

Ce chapitre est largement inspiré de la revue de la littérature effectuée en 2012 par Nguyen et Berlin de la Société Française de Tabacologie (110).

a) Les affections respiratoires :

- Nafstad et ses collaborateurs ont publié en 1996 une étude de cohorte norvégienne menée auprès de 3238 *nourrissons* (111). Leurs résultats sont les suivants :
 - Les enfants de mère fumeuse **allaités moins de 6 mois** ont un **risque augmenté d'infections des voies respiratoires basses** ($OR = 1.7$ $IC_{95\%} [1.2 ; 2.4]$).
 - Le risque d'infections des voies respiratoires basses chez les enfants de mère fumeuse **devenait non significatif** lorsque l'allaitement **durait plus de 6 mois** ($OR = 1.1$ $IC_{95\%} [0.7 ; 1.6]$).
 - Les enfants **allaités moins de 6 mois** et **non exposés au tabagisme maternel** ont un **risque augmenté d'infections des voies respiratoires basses** ($OR = 1.3$ $IC_{95\%} [1.0 ; 1.7]$), au seuil de la significativité statistique.
 - Les enfants de **mère fumeuse non allaités** ont un **risque majoré d'infections des voies respiratoires basses** ($OR = 2.2$ $IC_{95\%} [1.6 ; 3.1]$) en comparaison aux enfants allaités *plus de 6 mois* et non exposés au tabagisme maternel.

- Ces données ont été analysées de nouveau en 2003 par Nafstad et Jaakkola (112), qui retrouvent les résultats suivants :
 - Les enfants de mère fumeuse **allaités moins de 6 mois** ont un **risque élevé d'infections des voies respiratoires basses** en comparaison aux enfants de mère non fumeuse allaités *plus de 6 mois* ($OR = 2.2$ $IC_{95\%} [1.0 ; 2.8]$).
 - Les enfants de mère fumeuse **allaités plus de 6 mois** ont un **risque plus élevé d'infections respiratoires basses** en comparaison aux enfants de mère non fumeuse allaités plus de 6 mois ($OR = 1.3$ $IC_{95\%} [1.0 ; 1.8]$).

- Ces résultats peuvent être présentés de façon synthétique comme suit : en comparaison aux enfants de mère non fumeuse allaités plus de 6 mois (situation « idéale ») :
 - Les enfants de mère fumeuses présentent un risque élevé d'infections des voies respiratoires basses, **qu'ils soient allaités moins de 6 mois ou qu'ils ne soient pas allaités**, à un niveau équivalent.
 - Le risque d'infections respiratoires basses **diminue** chez les enfants de mère fumeuse **lorsque l'allaitement dure plus de 6 mois**, à un niveau similaire aux enfants de mère non fumeuse allaités moins de 6 mois.
 - **Il n'est pas observé d'effet protecteur significatif**, vis-à-vis des infections des voies respiratoires basses, **imputable à l'allaitement maternel seul** (y compris d'une durée supérieure à 6 mois) chez les enfants de mère fumeuse.

- Woodward et ses collaborateurs ont publié en 1990 une étude cas-témoins australienne (113) dont les résultats sont les suivants :
 - Les nourrissons allaités ont un **risque élevé de pathologies respiratoires** lorsque la mère fume ($OR = 1.81$ $IC95\% [1.18 ; 2.79]$).
 - Les nourrissons de **mère fumeuse non allaités** ont un risque **significativement plus élevé** de pathologies respiratoires ($OR = 11.5$, $IC95\% [3.4 ; 38.5]$).

- Chatzmichael et ses collaborateurs ont publié une étude de cohorte grecque en 2007 réalisée auprès de *240 enfants âgés de 6 à 24 mois* (114) afin d'étudier les effets du tabagisme passif (**mère exposée au tabac**), seul et en association avec l'allaitement maternel, sur la **sévérité** et la **durée d'hospitalisation** des épisodes de **bronchiolite aiguë**. Leurs résultats sont les suivants :
 - Les épisodes de bronchiolite aiguë étaient **plus sévères et hospitalisés plus longtemps** lorsque :
 - L'allaitement maternel était **inférieur à 4 mois** ($aOR = 6.1$, $IC95\% [3.4 ; 10.7]$).
 - La mère (et l'enfant) étaient **exposés au tabagisme passif** ($aOR = 2.2$, $IC95\% [1.1 ; 3.6]$).
 - Le risque de bronchiolite **augmentait fortement en présence de ces 2 facteurs** ($aOR = 16.2$, $IC95\% [6.0 ; 34.3]$).
 - L'allaitement maternel **inférieur à 4 mois** augmentait à lui seul le **risque de bronchiolite** ($aOR = 9.8$, $IC95\% [3.5 ; 27.9]$).
 - Le risque de bronchiolite **devenait non significatif** chez les enfants de mère exposée au tabagisme passif lorsque l'allaitement **durait plus de 4 mois** ($aOR = 1.9$, $IC95\% [0.8 ; 5.1]$).

- Chulada et ses collaborateurs ont évalué, en 2003, le **risque d'apparition de l'asthme** en fonction de l'exposition au tabac et de l'allaitement maternel (115).
Le risque d'apparition de l'asthme chez les enfants de mère fumeuse **diminuait** lorsque les enfants étaient allaités :
 - Que l'allaitement maternel **dure moins de 4 mois** ($HR = 0.59$, $IC95\% [0.37 ; 0.94]$)
 - Ou **plus de 4 mois** ($HR = 0.53$, $IC95\% [0.33 ; 0.86]$).
- Alors qu'Oddy et ses collaborateurs ont montré, dans une méta-analyse (116) en 1999, que **l'apparition des premières sibilances** était **plus précoce** en cas d'allaitement maternel **inférieur à 4 mois**.

b) Les coliques du nourrisson :

Reijneveld et ses collaborateurs ont publié en 2000 une étude de cohorte néerlandaise (117) auprès de 3345 *nourrissons âgés de 1 à 6 mois* :

- Les enfants de **mère fumeuse non allaités** avaient une prévalence significativement plus élevée de **coliques** ($OR = 1.81$, $IC95\% [1.21 ; 2.72]$).
- Ce risque **devenait non significatif** en cas d'allaitement ($OR = 1.18$, $IC95\% [0.60 ; 2.32]$).

c) Les performances cognitives :

Batstra et ses collaborateurs ont publié en 2003 une étude de cohorte étatsunienne (118) réalisée auprès de 570 *enfants* exposés au tabagisme maternel pendant la grossesse et ont évalué leurs performances cognitives à 9 ans :

- Les enfants allaités au sein *pendant 3 semaines* présentaient des performances cognitives **significativement plus élevées à 9 ans**, bien que la mère ait fumé pendant la grossesse.
- **Cette relation s'inversait en l'absence d'allaitement maternel.**

d) Le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) :

Little et ses collaborateurs ont publié en 1994 une étude de cohorte (119) au sein de laquelle ils retrouvaient que les enfants de **mère fumeuse allaités** présentaient un **IMC supérieur d'une déviation standard à 1 an** par rapport aux enfants de mère non fumeuse ($RR = 2.04$, $IC_{95\%} [1.15 ; 3.61]$).

Ce résultat était en **contradiction** avec leur hypothèse de départ qui était que les enfants de mère fumeuse devraient avoir un poids plus bas que les enfants de mère non fumeuse, à la naissance comme à 1 an.

e) Les troubles du sommeil (120) :

Dans une étude observationnelle étatsunienne publiée en 2007, les auteurs retrouvaient une **diminution significative du temps de sommeil** des nourrissons nourris au sein lorsque la mère **avait fumé juste avant d'allaiter** : *53.4 minutes* en moyenne, contre *84.5 minutes* chez ces mêmes nourrissons lorsque la mère ne fumait pas de la journée ($p < 0.001$).

Ils retrouvaient une **relation dose-effet** entre la dose de nicotine ingérée via le lait maternel et l'importance des troubles du cycle veille/sommeil.

f) Etudes interventionnelles : données issues des études animales :

- *Il est légitime de penser qu'il n'est pas éthique de réaliser des essais cliniques où l'intervention consiste à exposer l'enfant à des doses prédéterminées de nicotine (ou d'autres produits du tabac). Cependant les investigations réalisées*

sur des rats de laboratoire ont permis d'identifier un certain nombre de lésions imputables à la diffusion des composants du tabac via le lait maternel, étant le seul mode d'alimentation possible chez ces animaux.

- Ozokutan et ses collaborateurs ont publié une étude en 2005 (121) où ils injectaient une dose de *2 mg/kg/jour* de **nicotine** à des rats à partir de la mise bas, pendant **10 jours consécutifs**, puis sacrifiaient les progénitures. Ils ont pu observer des **altérations physiopathologiques pulmonaires et hépatiques** :
 - Pulmonaires : épaississement de la barrière alvéolaire par inflammation interstitielle
 - Hépatiques : infiltrat inflammatoire portal, dégénérescence hépatocytaire, nécrose focale parenchymateuse, stress oxydatif par diminution des concentrations d'enzymes ayant pour rôle de neutraliser les radicaux libres.
- Bruin et ses collaborateurs ont publié en 2007 une étude animale (122) dans laquelle ils retrouvaient chez les **rats exposés à la nicotine**, pendant la gestation et la période néonatale, une **perte définitive de cellules β des ilots de Langerhans** et une **intolérance significative au glucose**. A contrario, lorsque l'exposition à la nicotine était **interrompue** pendant la gestation, les progénitures **retrouvaient jusqu'à 98%** des cellules β .
- Oliveira et ses collaborateurs ont publié en 2009 une étude (123) sur les **effets à court- et long-terme** de l'exposition à la nicotine **pendant la lactation** sur l'**adiposité** et la **fonction thyroïdienne** de progénitures de rats. Ils retrouvaient :
 - Une **dysfonction thyroïdienne néonatale**
 - Une **prédisposition à une adiposité** significativement plus élevée

- Une **hyperleptinémie**
- Une **hypothyroïdie à l'âge adulte**.

Les composants toxiques du tabac, dont la nicotine, diffusent efficacement à travers le lait maternel et sont ingérés directement par le nourrisson allaité à des concentrations loin d'être négligeables. Cette exposition s'additionne à celle liée à l'inhalation de la fumée de tabac par le nourrisson exposé au tabagisme de sa mère.

Le lait maternel d'une mère fumeuse est reconnu de moins bonne qualité, notamment concernant sa fonction nutritive et homéostasique (carences en iode, profil lipidique moins bon, dysfonctions thyroïdiennes, ...).

Les enfants allaités dont la mère continue à fumer semblent souffrir rapidement des effets imputables à la nicotine (troubles du sommeil, agitation, ...). Il est légitime de penser, bien que cela ne soit pas formellement démontré, qu'il en est de même pour les autres composants toxiques du tabac selon les effets qui leur sont propres.

Cependant, certaines études observationnelles semblent avoir montré, de façon plus moins fortuite, que le risque d'affections imputables à l'exposition au tabac (affections respiratoires, coliques, développement cognitif, ...) diminuait et devenait non significatif lorsque le nourrisson recevait du lait maternel de façon prolongé (au moins 4 mois).

Ces résultats nous ont donc amenés à élaborer un protocole de recherche dans le but de confirmer ou d'infirmer l'éventuel effet protecteur de l'allaitement maternel vis-à-vis des complications du tabagisme chez l'enfant de mère fumeuse.

Nous verrons par la suite que nos observations nous ont amenés à formuler une contre-hypothèse que nous avons testée et mise à l'épreuve dans une seconde étude.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE : EFFET DE L'ALLAITEMENT
MATERNEL SUR LES COMPLICATIONS DU TABAGISME PASSIF A 9
MOIS CHEZ LES ENFANTS DE MERE FUMEUSE.

Introduction :

La littérature scientifique médicale abonde de plus en plus d'articles établissant les effets néfastes du tabagisme passif sur la morbi-mortalité infantile, que la mère ait fumé pendant la grossesse et/ou après l'accouchement, surtout dans les premières années de vie où l'enfant est d'avantage au contact de ses parents fumeurs au domicile (124). Ce lien a été formellement démontré pour nombre de pathologies, où le tabac peut être considéré comme le principal facteur de risque « évitable » connu, comme : la mort inexpliquée du nourrisson, la prématurité, l'hypotrophie néonatale, les pathologies des voies aériennes supérieures, les infections respiratoires basses, l'asthme, les phénomènes allergiques, les caries dentaires, les troubles métaboliques (surpoids, obésité, etc...), et l'altération du développement cognitif et psycho-affectif. Tous ces éléments convergent sur le rôle néfaste de l'exposition au tabac sur le développement global de l'enfant, faisant de la prévention du tabagisme passif, via l'aide à la cessation de la consommation ou de l'exposition au tabac chez la femme en âge de procréer ou enceinte, une priorité de santé publique à l'échelle mondiale.

De nombreuses recherches sont menées de longue date afin d'établir scientifiquement quels sont les bénéfices de l'allaitement maternel pour le développement et la santé du nourrisson. Il est communément admis que le lait maternel représente le mode d'alimentation idéale du nourrisson. L'Organisation Mondiale de la Santé a d'ailleurs émis la recommandation en 2001 d'un allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de 6 mois au minimum, avec une prolongation de l'allaitement maternel jusqu'à l'âge de 2 ans en fonction du souhait et des possibilités des mères qui allaitent. Une large revue

de la littérature et méta-analyse récente (67) a permis de faire le point avec précision sur les bénéfices attendus de l'allaitement maternel pour la santé de l'enfant, à l'échelle mondiale. L'allaitement maternel avait un effet protecteur statistiquement significatif sur la prévention de la mortalité infantile globale et sur le risque infectieux (essentiellement les infections respiratoires et digestives), quel que soit le niveau socio-économique du pays considéré. Cependant, ce rôle protecteur de l'allaitement vis-à-vis des troubles immuno-allergiques et des troubles métaboliques reste, à ce jour, encore controversé parmi la communauté scientifique.

De façon récente, plusieurs équipes de chercheurs de par le monde, ont cherché à évaluer l'effet de l'interaction que pouvaient avoir le tabagisme chez la mère et l'allaitement maternel concernant la morbi-mortalité infantile précoce. Les principaux résultats connus à ce jour, sont les suivants :

- De nombreux composants du tabac diffusent dans le lait maternel (essentiellement la nicotine et ses dérivés, ainsi que les cyanides) et en altèrent la quantité, la composition et la qualité (98) ;
- Les mères fumeuses allaitent moins et moins longtemps (72) ; il existe une relation dose-effet linéaire entre le nombre de cigarettes fumées pendant la grossesse et la proportion d'initiation de l'allaitement maternel en maternité (70);
- Les mères fumeuses ont des conditions socio-économiques moins favorables que les mères non fumeuses ; la prévalence et la durée de l'allaitement maternel sont en interaction avec le niveau socio-économique des parents (67);
- Malgré cela, plusieurs études semblent suggérer que les effets bénéfiques de l'allaitement maternel puissent contrebalancer les effets néfastes du tabac sur la santé du nourrisson (essentiellement sur l'asthme, les coliques du nourrisson et le développement cognitif), et ce d'autant que l'allaitement est de longue durée (au moins 4 mois) (110).

L' «épidémie du tabac» et les modalités de l'allaitement maternel présentent de grandes disparités de par le monde, faisant d'une étude globale à l'échelle mondiale de cette interaction un véritable défi méthodologique. En ce qui concerne la France, les données épidémiologiques récentes semblent montrer qu'elle est un des pays européens où :

- La prévalence du tabagisme chez la femme enceinte est la plus élevée (21.8%) ;
- La prévalence de l'allaitement maternel en maternité est la plus faible (70.5%).

Il semble donc que la France soit un terrain d'investigation particulier pour ces deux variables d'intérêt.

A ce jour, aucune étude n'a été menée en France pour étudier l'interaction du tabagisme passif chez l'enfant et de l'allaitement maternel sur la morbi-mortalité infantile.

Nous nous sommes donc intéressés à savoir si, en France, l'allaitement maternel s'avérerait effectivement protecteur vis-à-vis des complications du tabagisme passif chez l'enfant à 9 mois lorsque sa mère a déclaré avoir fumé pendant la grossesse.

Matériel et méthode :

L'inclusion des sujets à l'étude s'est faite à partir de la base de données des certificats obligatoires de santé de l'enfant, en France, établis au 8^e jour de vie et au 9^e mois (il existe également un certificat obligatoire du 24^e mois qui n'a pas été pris en compte dans l'étude). Ces certificats ont été rendus obligatoires depuis la loi du 15 juillet 1970 (en France) et concernent des périodes clés du développement de l'enfant. Chacun de ces certificats répertorie des items qui sont adaptés à l'âge auquel l'enfant est évalué, et qui permettent de dépister un certain nombre de pathologies ou de facteurs de risque de pathologies. Par ailleurs, certaines données administratives et socio-professionnelles des parents y sont aussi indiquées systématiquement.

Les critères d'inclusion des sujets dans notre base de données étaient relevés à partir des certificats du 8^e jour et du 9^e mois selon les caractéristiques suivantes :

- Etre domicilié dans le département des Yvelines entre 2009 et 2014,
- Avoir une mère ayant déclaré avoir fumé au moins une cigarette pendant la grossesse (sur le certificat du 8^e jour),
- Pour un même enfant, avoir à la fois le certificat du 8^e jour et du 9^e mois.

Une paire enfant/mère fumeuse était formée pour chaque enfant, y compris lorsqu'ils étaient issus de la même grossesse (grossesse gémellaire ou multiple).

Ensuite, les variables suivantes étaient relevées pour chacun des sujets sur le certificat du 8^e jour, et correspondaient aux facteurs de risque néonataux :

- Age de la mère à la naissance (< 37 ans/> 37 ans),
- Age gestationnel (variable continue),
- Naissance par (voie basse/césarienne),
- Poids de naissance (variable continue),
- Gestes techniques spécialisés (oui/non),
- Allaitement au sein (oui/non)

Puis, sur les certificats du 9^e mois étaient relevées :

- Les modalités de :
 - L'allaitement au sein (oui/non),
 - La durée de l'allaitement maternel (1-8 semaines, 9-18 semaines, > 19 semaines),
- La présence de pathologies connues pour être favorisées par l'exposition au tabac :
 - Otites à répétition (oui/non),
 - Affections broncho-pulmonaires à répétition (oui/non),
 - Affection respiratoire autre (oui/non),

- Reflux gastro-œsophagien (oui/non),
- Eczéma (oui/non),
- Affection dermatologique autre (oui/non),
- Les caractéristiques socio-économiques des parents :
 - Le statut professionnel de la mère et du père (dans la vie active/à domicile).
 - La catégorie socio-professionnelle de la mère et du père (Dirigeant(e) d'entreprise / Cadre ou profession intellectuelle / Employé(e) ou ouvrier(e)).
 - La zone de domiciliation (rural / semi-rural / urbain « favorisé » / urbain « défavorisé »).

Les variables concernant la présence ou non de pathologies en lien avec le tabagisme passif ont été regroupées dans une variable composite (enfant malade/enfant sain), définie selon les critères suivants :

- Enfant malade = « avoir au moins une des pathologies listées »,
- Enfant sain = « n'avoir aucune des pathologies listées ».

Les statistiques descriptives de notre cohorte ont été exprimées :

- En pourcentages et leurs intervalles de confiance pour les variables qualitatives (à 2 modalités ou plus),
- En moyennes, intervalles de confiance, médianes et extremums pour les variables quantitatives (continues).

La significativité statistique des différences entre pourcentages ou moyennes était exprimée par leur degré de significativité p.

Nous avons ensuite modélisé notre base de données selon une régression logistique, la variable composite (enfant malade/enfant sain) étant définie comme notre variable d'intérêt, l'allaitement maternel ou sa durée comme variables d'exposition, les facteurs de risque néonataux et le statut professionnel de la mère comme variables de confusion, identifiés à partir de notre revue de la littérature scientifique. Nous avons choisi de tester via notre modèle l'ensemble des facteurs de fragilité étant connus pour interagir :

- Avec les comorbidités imputables au tabagisme passif (prématurité, hypotrophie, mode d'accouchement, gestes de réanimation néonatale).
- Avec la prévalence et la durée de l'allaitement maternel (âge de la mère à l'accouchement, mode d'accouchement, prématurité, statut socio-économique maternel)

Nous avons réalisé deux modèles logistiques selon les deux variables définies pour l'allaitement maternel : allaitement au sein (oui/non) et durée de l'allaitement maternel (1-8 semaines, 9-18 semaines, et > 19 semaines).

La procédure de sélection des variables dans le modèle logistique était faite « pas à pas », en retenant pour l'inclusion des variables un degré de significativité, pour l'interaction avec la variable d'intérêt, de $p \leq 0.20$, estimé par une régression logistique binaire (univariée).

Cependant, certaines variables ont été conservées dans le modèle car connues dans la littérature scientifique pour interagir avec les pathologies liées au tabagisme passif, bien que leur degré de significativité excède 20%, en analyse univariée, dans notre étude.

Afin de diminuer le nombre de valeurs manquantes dans le modèle de régression logistique, et afin d'être analysable de façon satisfaisante, la variable « Gestes

techniques spécialisés », lorsque la valeur était manquante, a été imputée en considérant que la réponse était « Non ».

Les résultats de la régression logistique ont été présentés sous forme d'odds ratio avec leurs intervalles de confiance.

Concernant la représentativité de notre échantillon, nous avons voulu comparer nos statistiques descriptives avec celles issues d'études ayant porté sur la prévalence et la durée de l'allaitement à partir de la cohorte ELFE, dont l'échantillon d'enfants a été recueilli sur tout le territoire français pendant l'année 2011 (70) (72).

Les calculs statistiques ont été réalisés avec le logiciel SAS®. Les intervalles de confiance et le degré de significativité statistique (p) étaient estimés pour un risque $\alpha = 0.05$. La puissance de l'étude était calculée post-hoc par la formule du R^2 . L'adéquation du modèle logistique aux données était quantifiée par l'estimation de l'aire sous la courbe ROC et validée par le test de Hosmer et Lemeshow pour un risque $\alpha = 0.05$.

L'article L2132-3 du Code de la Santé Publique autorise que « les renseignements, rendus anonymes, figurant sur les certificats de santé obligatoires de l'enfant fassent l'objet d'un traitement, à des fins de suivi statistique et épidémiologique de la santé des enfants [...], supervisé par un médecin et placé sous la responsabilité de son directeur ».

Résultats :

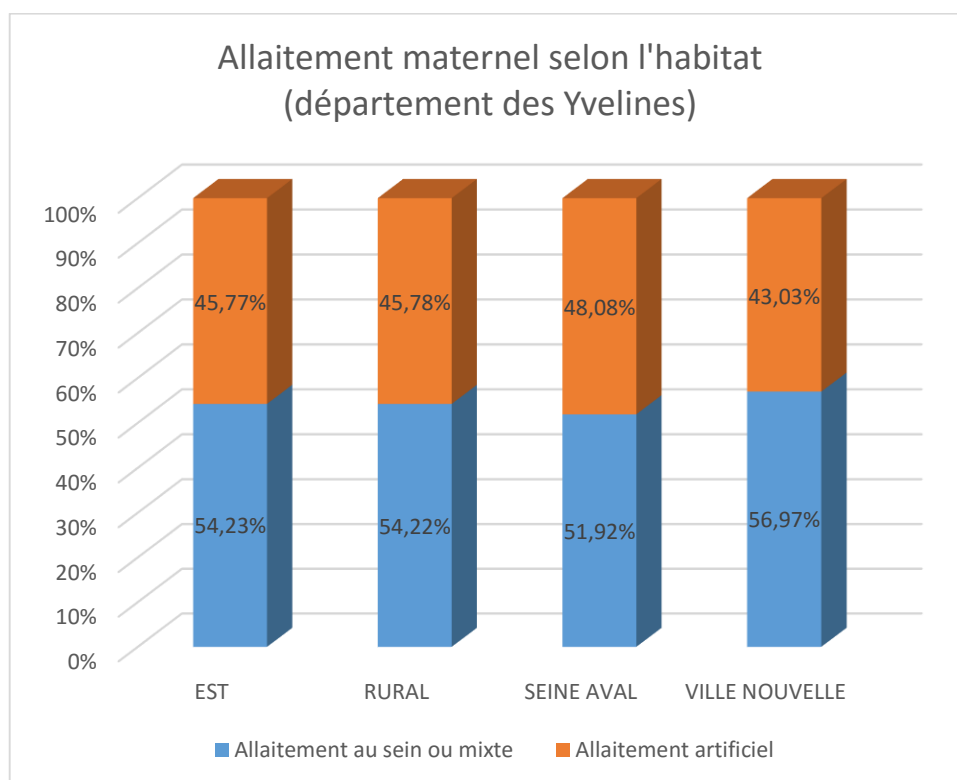
a) Statistiques descriptives de la cohorte :

Nous avons identifié 5041 paires enfant/mère fumeuse parmi les certificats de santé du 8^e jour dans notre département.

La prévalence de l'exposition au tabagisme maternel chez les enfants domiciliés dans notre département (n = 5041) était de 4.4% (IC95% [4.3 ; 4.5]) entre 2009 et 2014.

La prévalence de l'allaitement maternel en maternité parmi les mères fumeuses dans notre département (n = 2472) était de 53.62 % (IC95% [52.18 ; 55.06]). Il n'existait pas de différences significatives au sein du département selon le type d'habitat.

Graphique 1 :

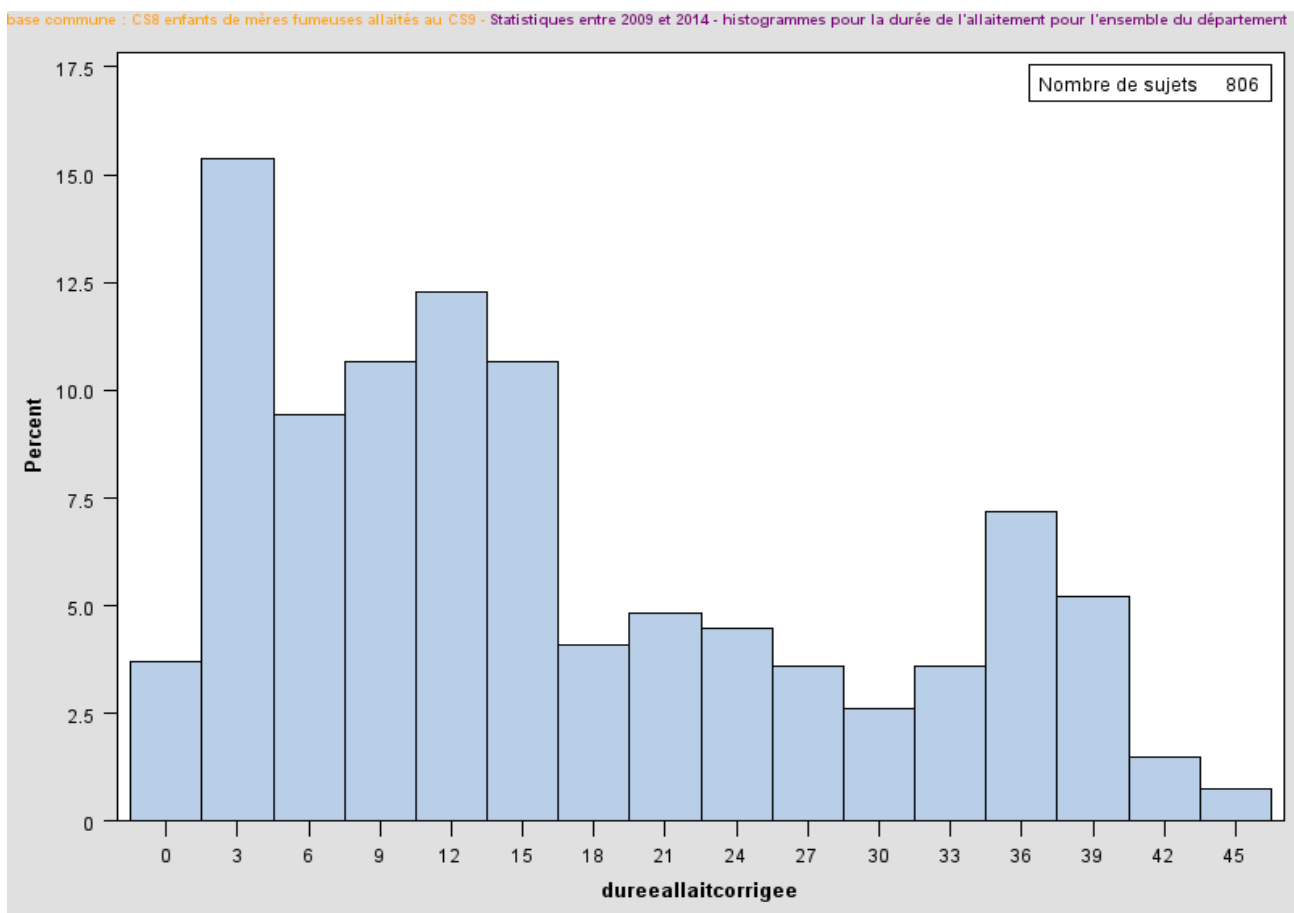


Sur les 5041 enfants dont nous avons le certificat du 8^e jour, de mère ayant déclaré avoir fumé pendant la grossesse, domiciliés dans les Yvelines, de 2009 à 2014, 1765 enfants (35%), pour qui nous avons le certificat du 9^e mois, ont pu être inclus dans l'étude.

La prévalence de l'allaitement maternel (n = 810) dans notre échantillon était de 46.44 % (IC95% [44.10 ; 48.78]). La médiane de la durée d'allaitement dans notre cohorte était de 12 semaines. Les extrema allaient de 1 à 45 semaines. La prévalence calculée à partir de la médiane de l'allaitement maternel chez les enfants de mère fumeuse de notre cohorte était de 23.16 % (IC95% [21.18 ; 25.14]) à 3 mois.

Parmi les enfants allaités au sein, 277 soient 34.37 % (IC95% [31.09 ; 37.65]) ont été allaités moins de 9 semaines, 256 soient 31.76 % (IC95% [28.55 ; 34.97]) ont été allaités entre 9 et 18 semaines, et 273 soient 33.87 % (IC95% [30.60 ; 37.14]) ont été allaités plus de 18 semaines. Nos trois groupes d'enfants allaités répartis selon la durée de l'allaitement maternel étaient homogènes et ne présentaient pas de différence statistiquement significatif pour ce paramètre ($p = 0.63$).

Graphique 2 :



La proportion d'enfants de mère fumeuse, ayant présenté au moins une complication imputable au tabac avant le 9^e mois, et considérés comme « malades » selon notre définition ($n = 122$), était de 7.31 % (IC95% [6.06 ; 8.56]).

Sur les 1765 enfants de mère fumeuse, quel que soit le mode d'allaitement, nous avons répertorié :

- 24 enfants ayant présenté des otites à répétition
- 58 enfants ayant présenté des affections broncho-pulmonaires à répétition
- 29 enfants ayant présenté des affections respiratoires autres
- 21 enfants ayant présenté un reflux gastro-œsophagien symptomatique
- 22 enfants ayant présenté de l'eczéma
- Et 6 enfants ayant présenté d'autres affections dermatologiques.

La prévalence globale de ces infections s'élève donc à 9.59%. Il existait donc pour certains enfants « malades » la présence simultanée de plusieurs pathologies imputables au tabac puisque la prévalence retrouvée à l'aide de notre variable composite est inférieure (7.31%).

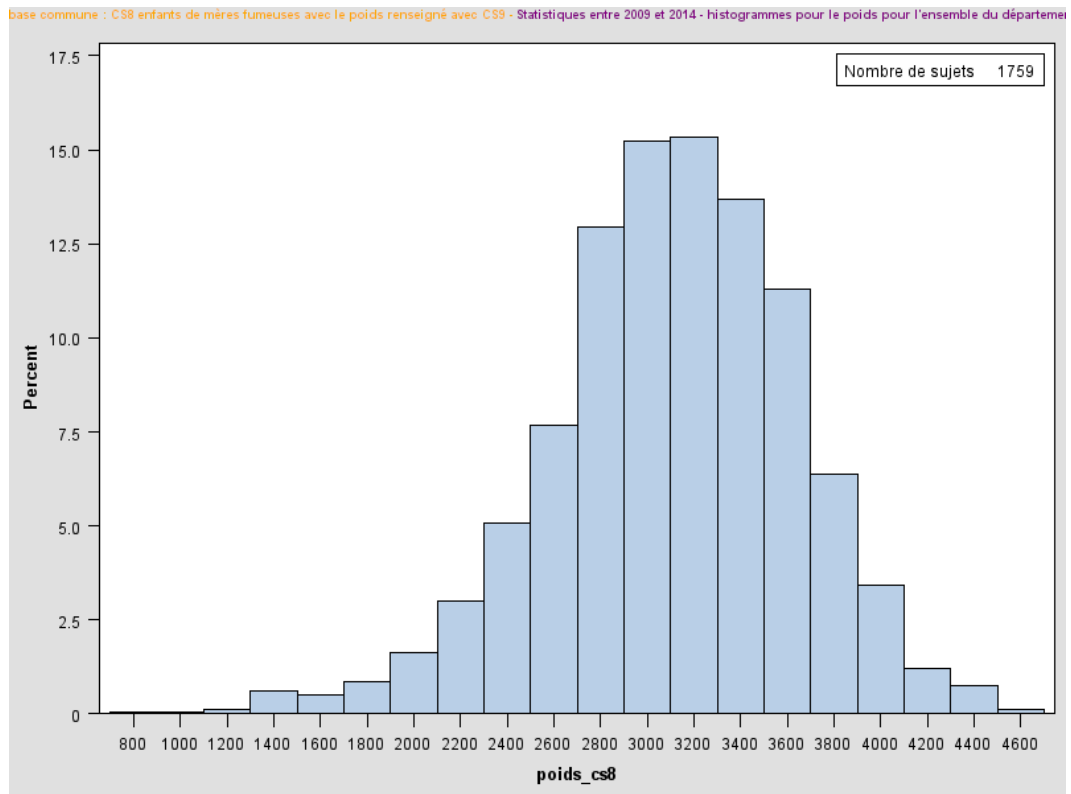
Tableau 1 :

Comorbidités	Effectif	Proportion	IC95%
Age de la mère à l'accouchement > 37 ans	204	11.57%	[10.11 ; 13.15]
Naissance avant 37 SA	128	7.31%	[6.13 ; 8.63]
Naissance par césarienne	432	25.20%	[23.16 ; 27.33]
Poids de naissance < 2500 g	210	11.94%	[10.46 ; 13.55]
Présence d'une anomalie congénitale	23	1.70%	[1.08 ; 2.54]
Nécessité de réanimation ou gestes techniques	99	5.98%	[4.89 ; 7.24]

Dans notre échantillon d'enfants de mères fumeuses :

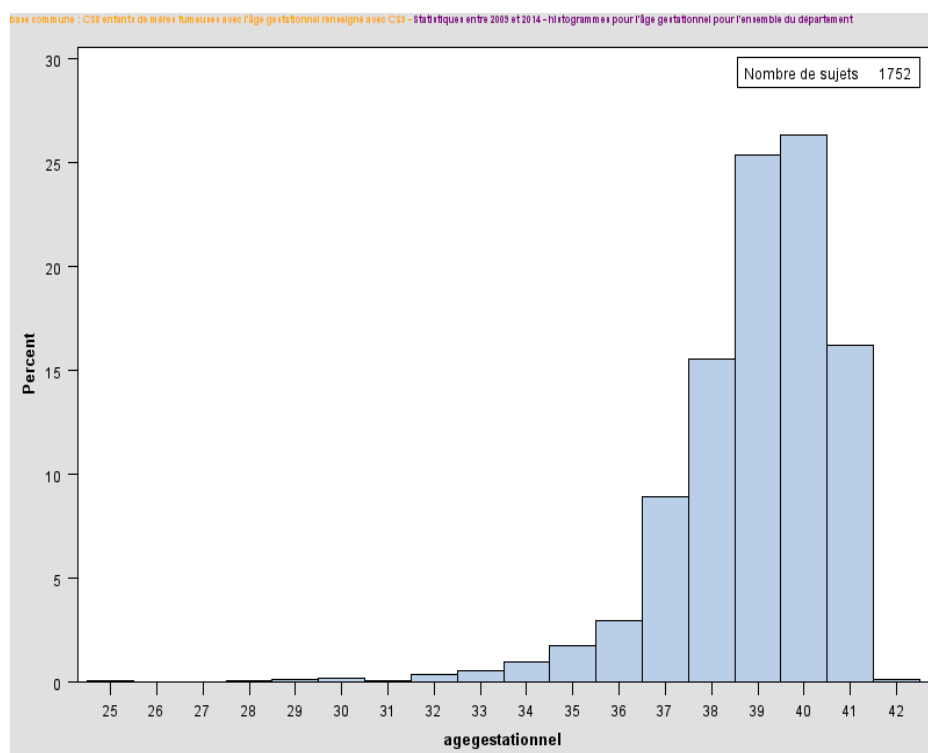
- Le poids moyen à la naissance était de 3.100 kg (IC95% [3.075 ; 3.125]), la médiane de 3.130 kg, les extrêmes allant de 0.790 kg à 4.600 kg.

Graphique 3 :



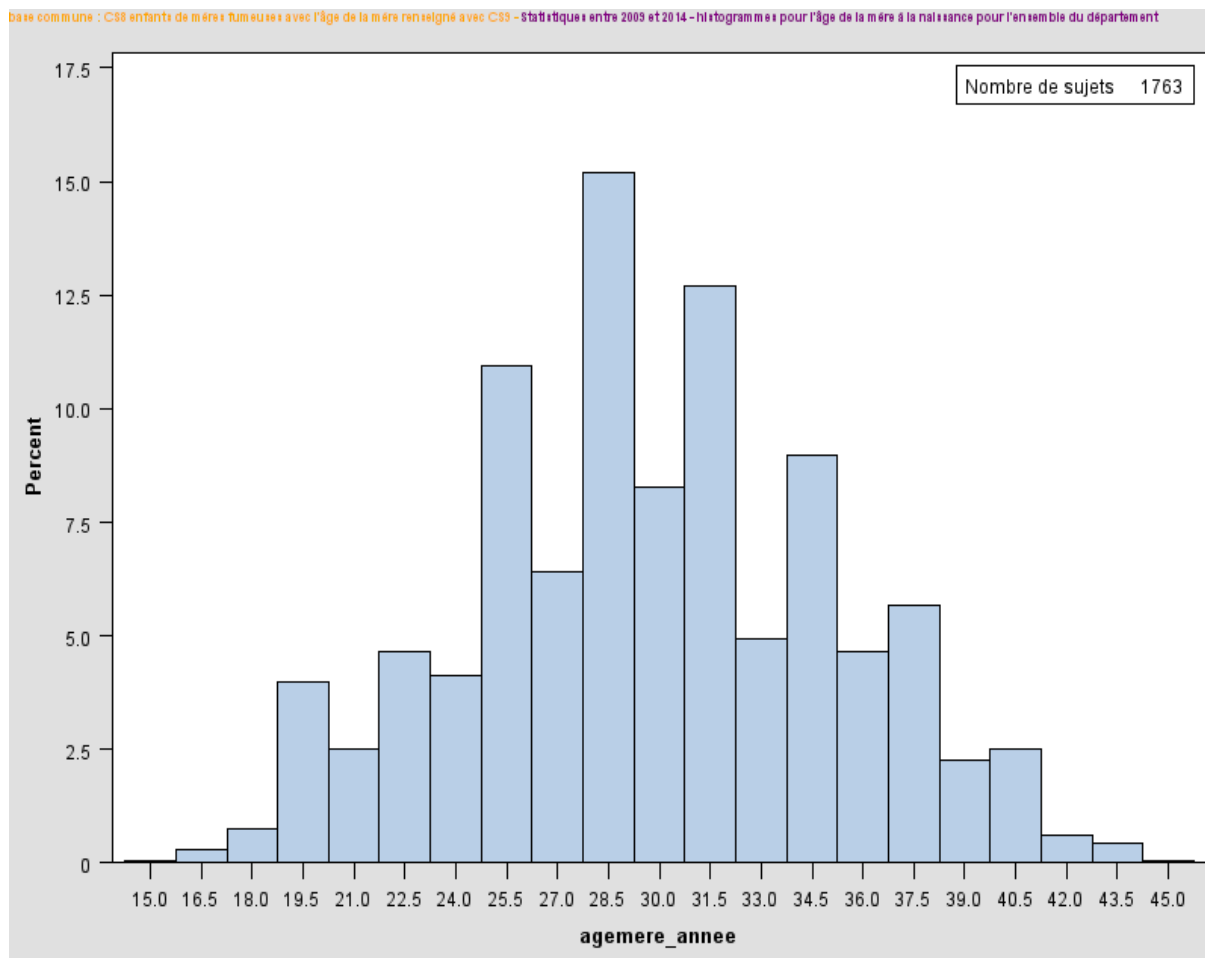
- L'âge gestationnel moyen à l'accouchement était de 38.93 semaines (IC95% [38.85 ; 39.01]), la médiane de 39 semaines, les extrêmes allant de 25 semaines à 42 semaines.

Graphique 4 :

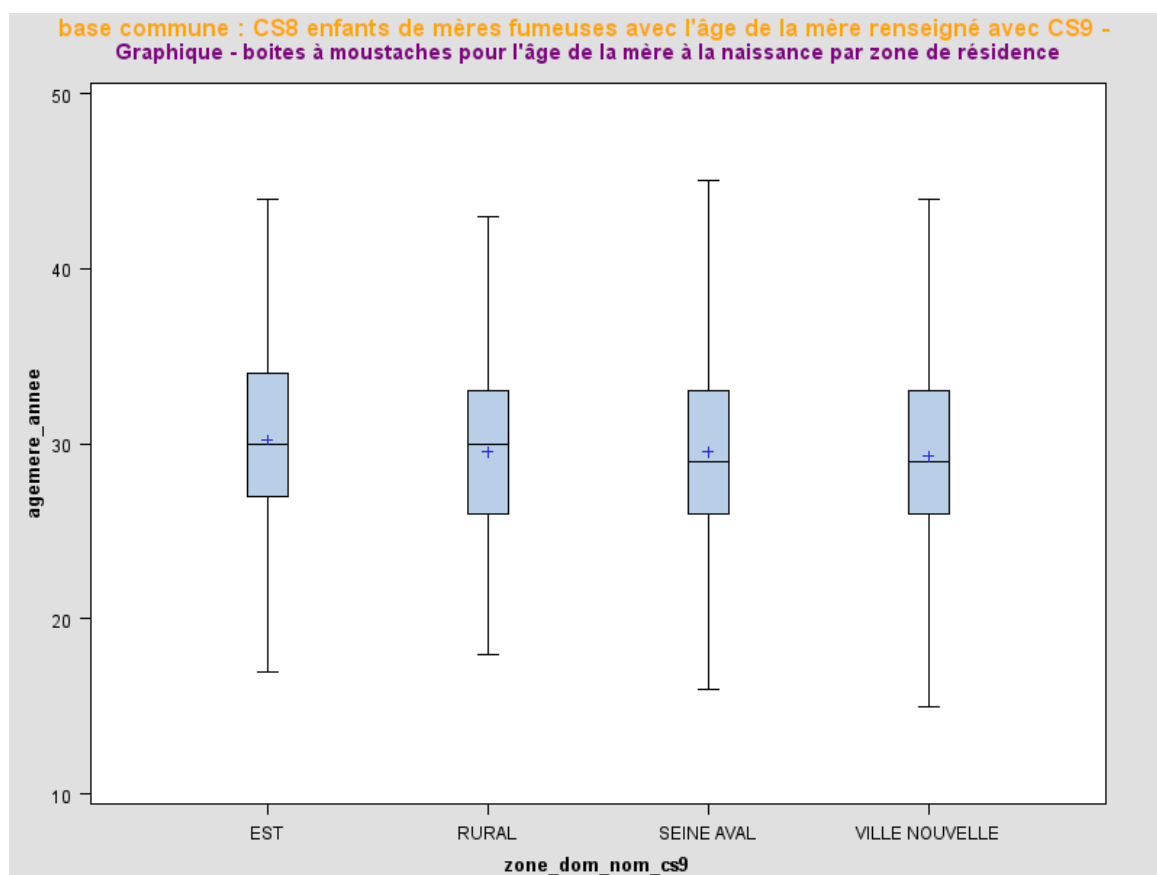
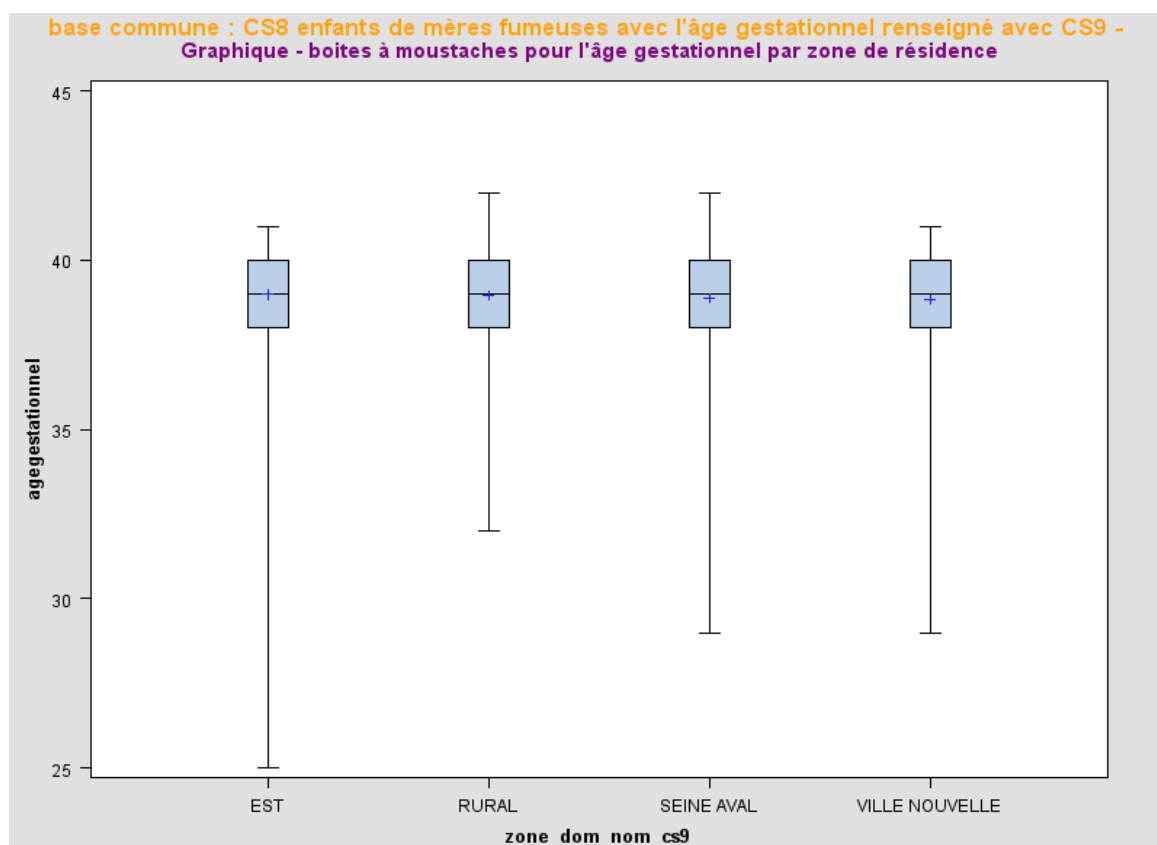


- L'âge moyen des mères à l'accouchement, ayant déclaré avoir fumé pendant la grossesse, était de 29.75 ans (IC95% [29.50 ; 30.00]), la médiane de 30 ans, les extrêmes allant de 15 ans à 45 ans.

Graphique 5 :



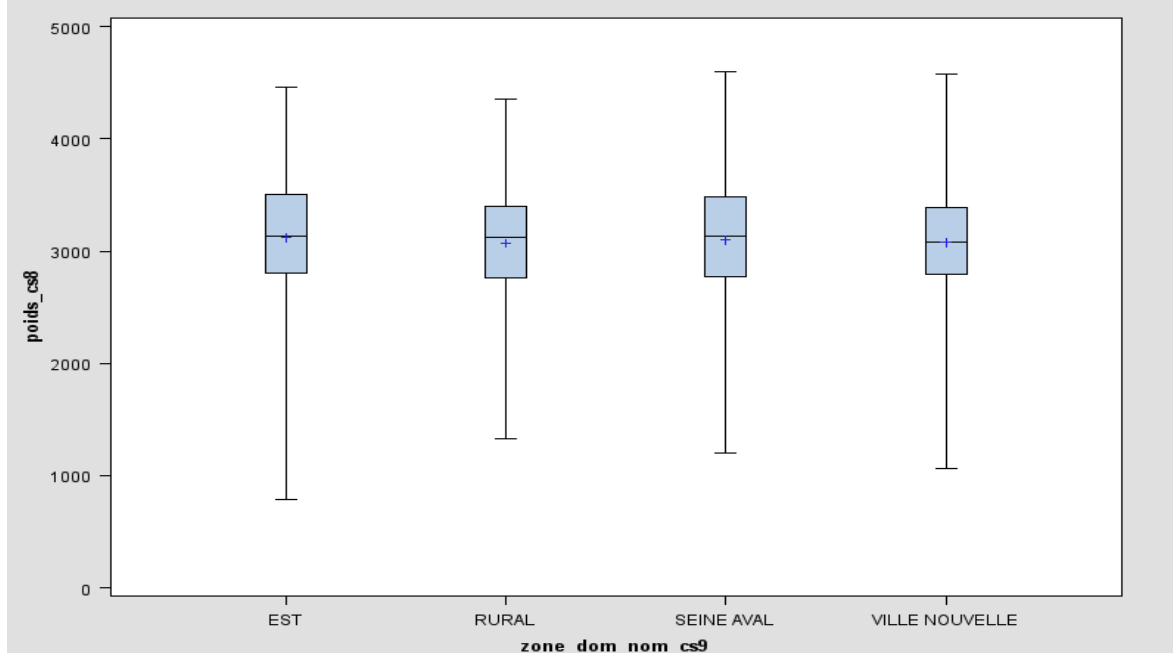
- Ces variables étaient réparties de façon homogène sur l'ensemble du département où étaient inclus les sujets, notamment en étudiant leur répartition par type d'habitat (urbain, rural, semi-rural et mixte).

Graphique 6 :**Graphique 7 :**

Graphique 8 :

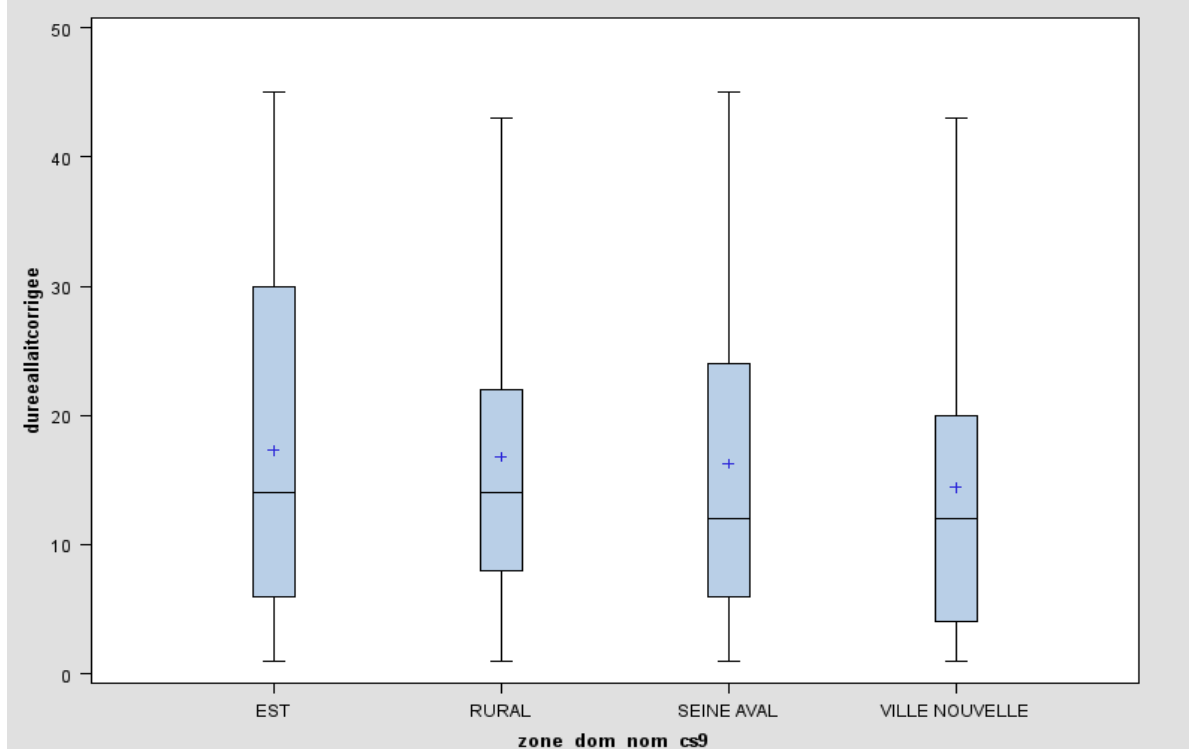
base commune : CS8 enfants de mères fumeuses avec le poids renseigné avec CS9 -

Graphique - boîtes à moustaches pour le poids par zone de résidence

**Graphique 9 :**

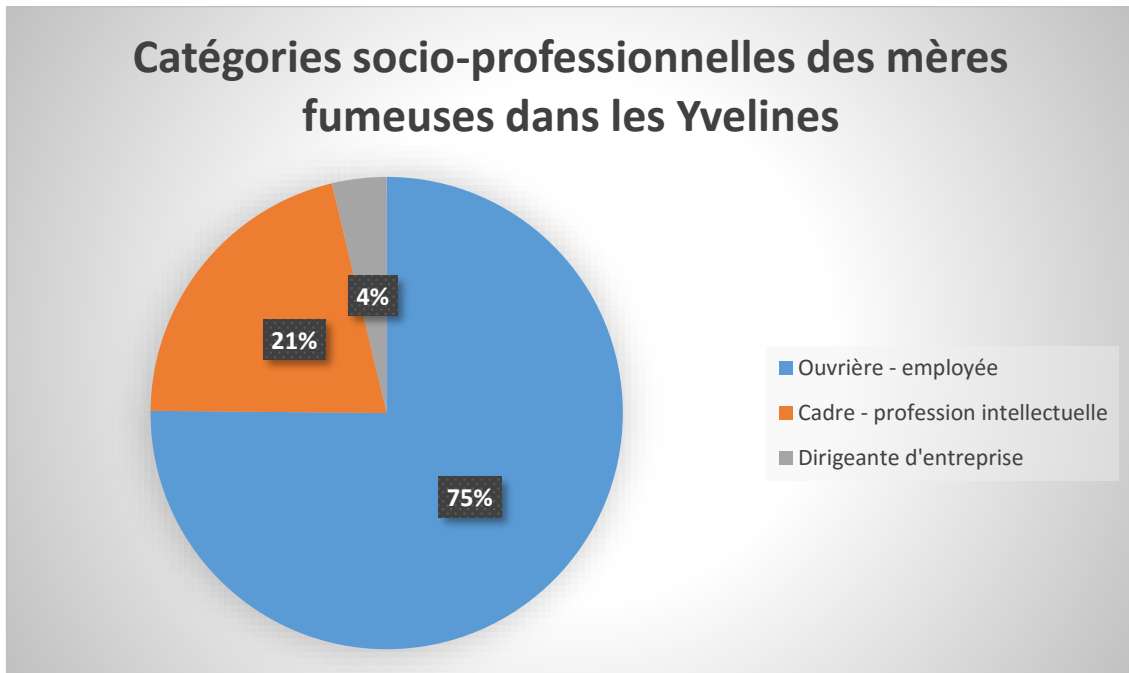
base commune : CS8 enfants de mères fumeuses allaités au CS9 -

Graphique - boîtes à moustaches pour la durée de l'allaitement par zone de résidence

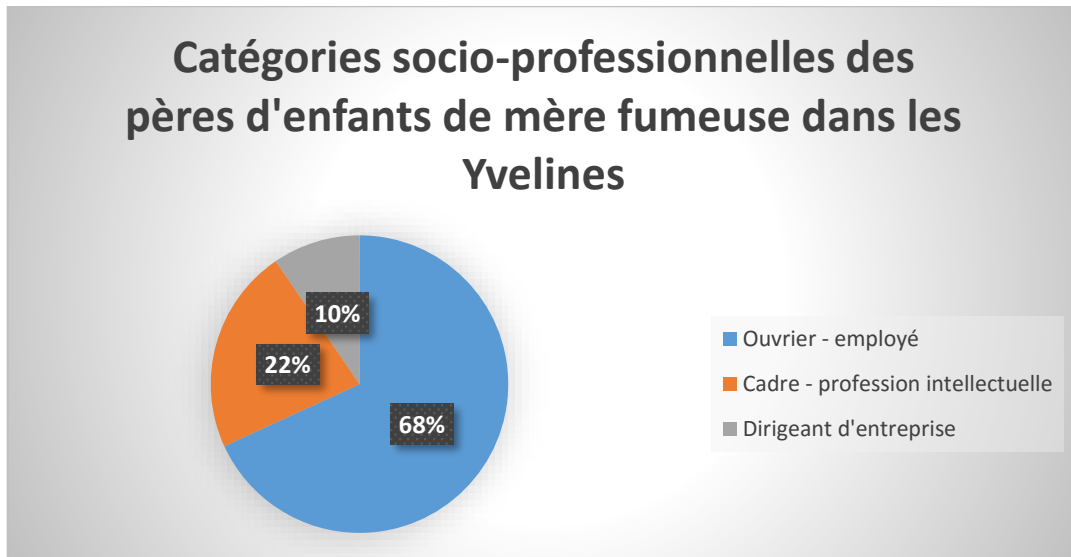


Les mères fumeuses étaient pour 75.16% (IC95% [72.85 ; 77.36]) ouvrières ou employées (n = 1089). 21.12% (IC95% [19.04 ; 23.31]) étaient cadres (n = 306). 3.73% (IC95% [2.81 ; 4.84]) étaient gérantes d'entreprise (n = 54). 56.73% d'entre elles avaient une activité professionnelle extérieure au domicile (n = 940).

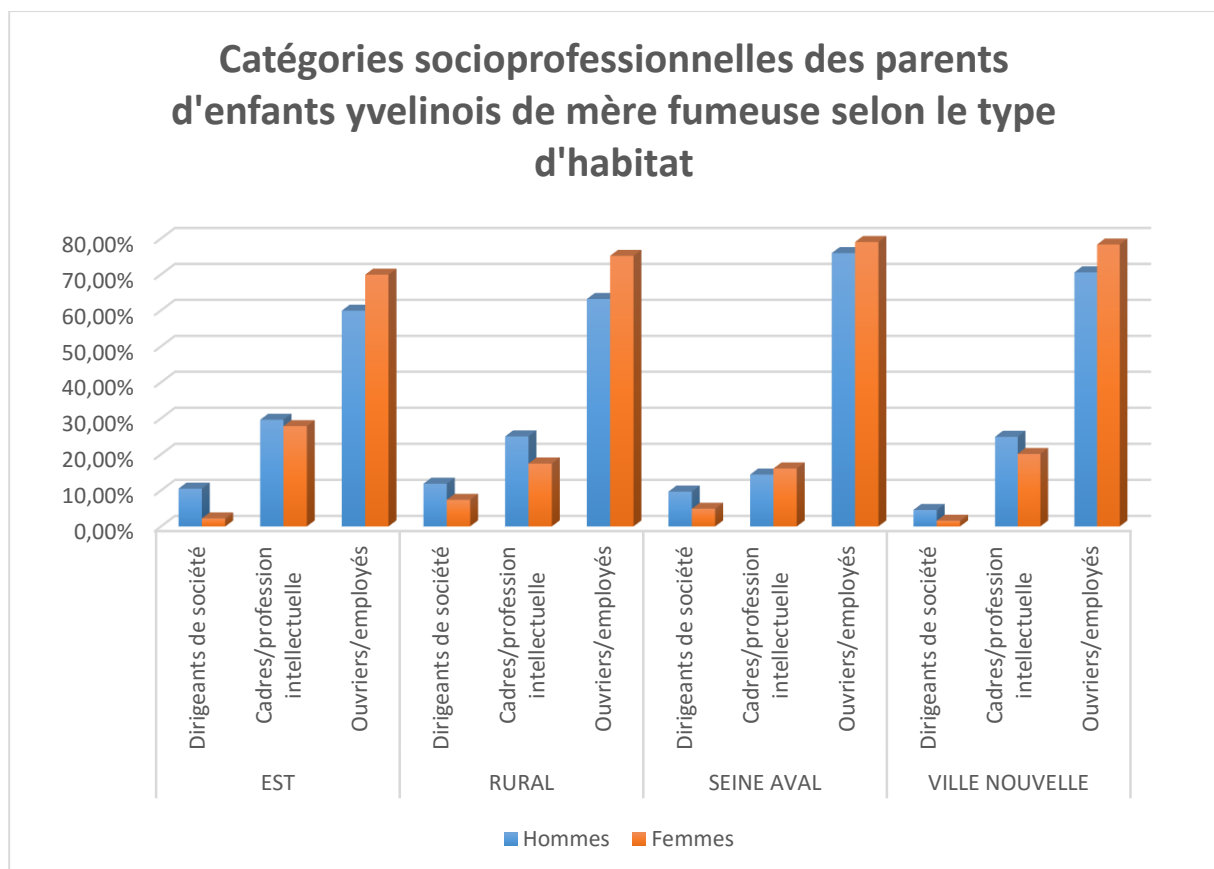
Graphique 10 :



Les pères d'enfants de mère fumeuse étaient pour 68.15% (IC95% [65.73 ; 70.50]) ouvriers ou employés (n = 1025), 22.34% (IC95% [20.26 ; 24.53]) cadres (n = 336), et 9.51% (IC95% [8.07 ; 11.10]) gérants d'entreprise (n = 143). 86.02% (IC95% [84.17 ; 87.72]) d'entre eux avaient une activité professionnelle extérieure au domicile (n = 1304).

Graphique 11 :

Selon le type d'habitat, la répartition des catégories socio-professionnelles des parents d'enfants de mère fumeuse se répartit comme suit :

Graphique 12 :

b) Analyses univariées :

Pour les analyses univariées via le modèle de régression logistique, 1491 observations ont été lues et analysées (15.5 % de valeurs manquantes).

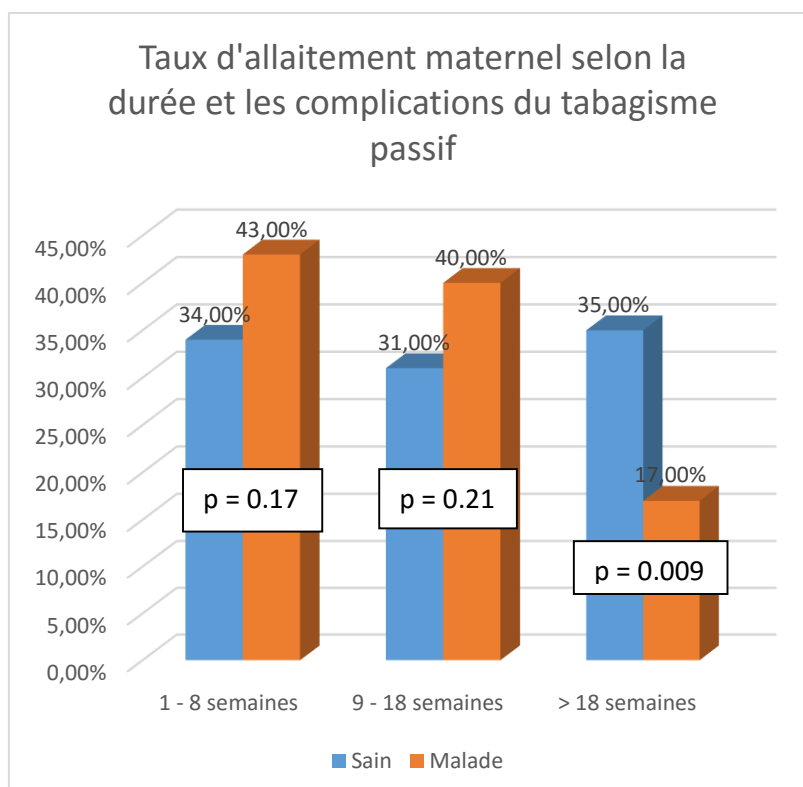
La proportion d'allaitement au sein chez les enfants définis comme « malades » (n = 54) était globalement de 45 % (IC95% [36.1 ; 53.9]) contre 47.13 % (IC95% [44.63 ; 49.63]) chez les enfants « sains » (n = 723). La différence n'était pas statistiquement significative (p = 0.65).

Ce résultat est confirmé par la régression logistique binaire modélisant l'interaction entre le fait d'avoir été allaité et le risque d'apparition d'au moins une complication imputable au tabac.

L'odds ratio brut (non ajusté) était de 0.918 (IC95% [0.632 ; 1.333]).

Par tranches de durée d'allaitement, la répartition des enfants « malades » et des enfants « sains » était comme suit :

Graphique 13 :



Parmi les enfants de mère fumeuse, la proportion d'enfants « sains » ($n = 249$) était significativement supérieure à la proportion d'enfants « malades » ($n = 9$) lorsque l'allaitement était prolongé au-delà de 18 semaines : 35% (IC 95% [31.2 ; 38.1]) contre 17% (IC95% [9.2 ; 29.2]) respectivement ($p = 0.0087$).

Parmi les enfants allaités moins de 19 semaines, les proportions d'enfants « malades » et « sains » ne différaient pas significativement l'une de l'autre ($p = 0.17$ et $p = 0.21$ lorsque les enfants étaient allaités moins de 9 semaines et entre 9 et 18 semaines respectivement).

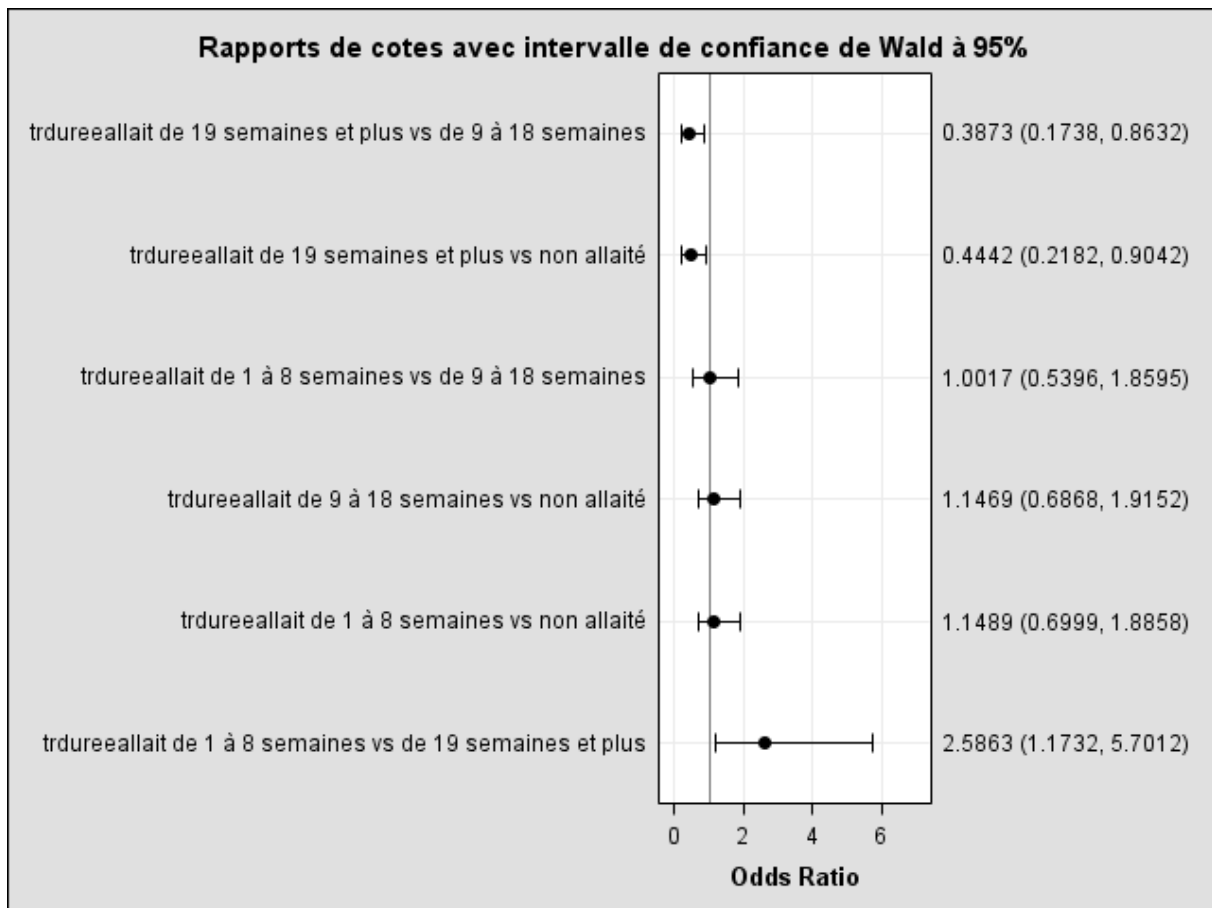
La régression logistique binaire entre la durée de l'allaitement maternel et le risque d'apparition d'au moins une complication imputable au tabac avant 9 mois donnait les résultats suivants :

Tableau 2 :

Estimations des rapports de cotes			
Effet de la durée de l'allaitement maternel	Valeur estimée du point	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
De 1 à 8 semaines vs non allaité	1.149	0.700	1.886
De 9 à 18 semaines vs non allaité	1.147	0.687	1.915
De 19 semaines et plus vs non allaité	0.444	0.218	0.904

Pour les enfants bénéficiant d'un allaitement prolongé au-delà de 18 semaines, l'odds ratio brut (non ajusté) était estimé à 0.444 (IC 95% [0.218 ; 0.904]).

Il semblerait donc que seuls les enfants allaités plus de 18 semaines bénéficient d'un effet protecteur significatif de l'allaitement maternel vis-à-vis des complications imputables au tabagisme passif.

Graphique 14 :

Il n'était en revanche pas mis en évidence de relation dose-effet entre les différentes durées d'allaitement : l'effet d'un allaitement maternel prolongé au-delà de 18 semaines n'est pas plus important que l'allaitement ait duré de 9 à 18 semaines ou qu'il n'y ait pas eu d'allaitement.

c) Analyses multivariées :

1495 observations ont été analysées par le modèle de régression logistique multivariée (15.3% de valeurs manquantes).

Les valeurs manquantes de chaque variable de confusion ont été testées dans le modèle et ne se retrouvaient pas en interaction avec la variable d'intérêt ($0.25 < p < 0.99$).

La procédure de sélection « pas à pas » des variables explicatives (facteurs de confusion) dans notre modèle a permis de retenir les variables suivantes :

- Age de la mère à l'accouchement > 37 ans
- Poids de naissance (variable continue)
- Age gestationnel à l'accouchement (variable continue)
- Naissance par césarienne
- Nécessité de réanimation néonatale ou de gestes techniques
- Activité professionnelle de la mère extérieure au domicile

Les variables suivantes étaient également modélisées par un terme d'interaction :

- Age gestationnel à l'accouchement et poids de naissance
- Age gestationnel et nécessité de réanimation néonatale
- Poids de naissance et réanimation néonatale

Après ajustement sur les différents facteurs de confusion définis ci-dessus, l'odds ratio ajusté global pour l'allaitement maternel remontait à 1.028 (IC95% [0.688 ; 1.535]), non significatif.

Tableau 3 :

Estimations des rapports de cotes				
Effet	Statut de l'enfant	Odds Ratios	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Allaitement au sein vs non allaitement au sein	enfant de mère fumeuse malade	1.028	0.688	1.535
Age mère >= 37 ans vs âge mère < 37 ans	enfant de mère fumeuse malade	1.644	0.953	2.837
Naissance par césarienne vs naissance par voie basse	enfant de mère fumeuse malade	0.965	0.606	1.538
Mère à domicile vs exerçant une activité extérieure au domicile	enfant de mère fumeuse malade	0.721	0.477	1.091

Le test de Hosmer et Lemeshow lorsque l'allaitement maternel était décrit comme variable catégorielle binaire donnait pour résultat un degré de significativité $p = 0.64$, ce qui valide le modèle. L'aire sous la courbe de notre modèle était évaluée à 0.62, ce qui traduit une adéquation acceptable du modèle aux données.

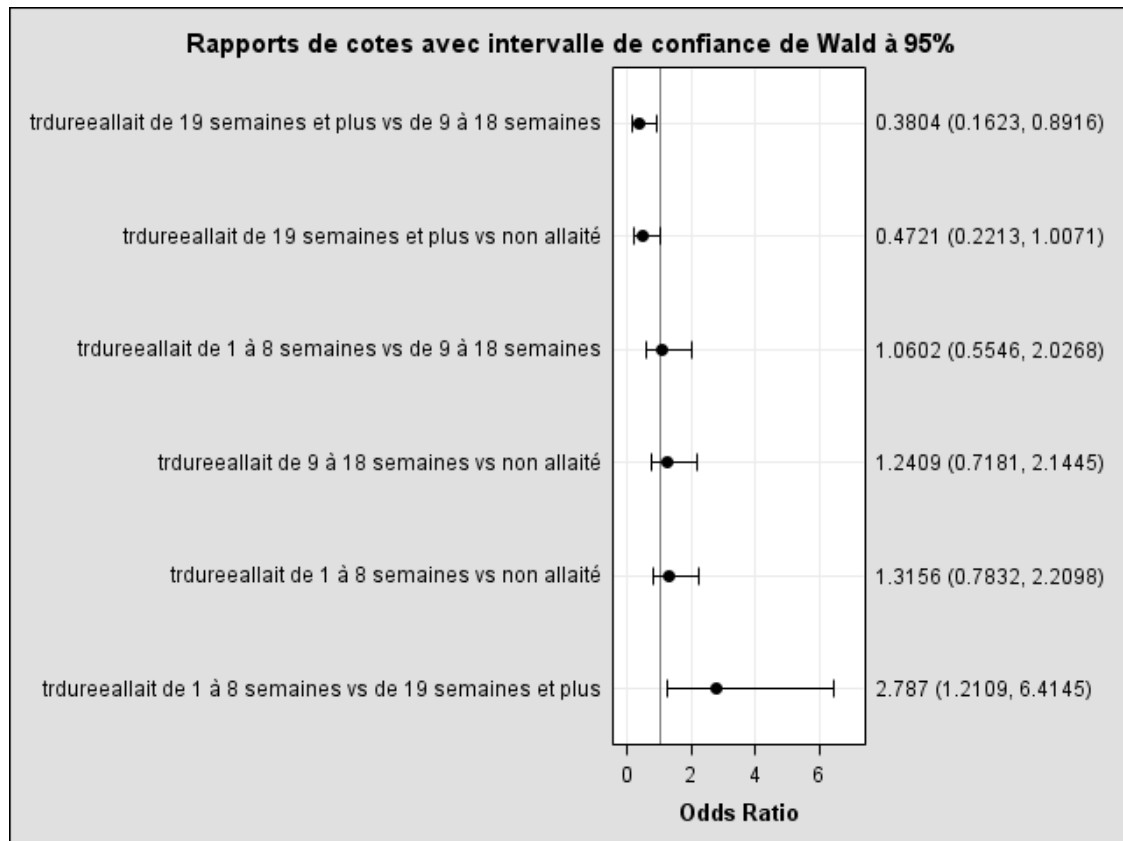
Lorsque nous prenions en compte l'allaitement maternel selon sa durée comme variable catégorielle à 3 modalités, les odds ratios ajustés étaient respectivement :

Tableau 4 :

Estimations des rapports de cotes				
Effet	Statut de l'enfant	Odds Ratios	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Allaitement de 1 à 8 semaines vs non allaité	enfant de mère fumeuse malade	1.316	0.783	2.210
Allaitement de 9 à 18 semaines vs non allaité	enfant de mère fumeuse malade	1.241	0.718	2.144
Allaitement de 19 semaines et plus vs non allaité	enfant de mère fumeuse malade	0.472	0.221	1.007
Age mère ≥ 37 ans vs âge mère < 37 ans	enfant de mère fumeuse malade	1.695	0.984	2.919
Age gestationnel	enfant de mère fumeuse malade	0.985	0.851	1.139
Naissance par césarienne vs naissance par voie basse	enfant de mère fumeuse malade	0.971	0.614	1.537
Poids de naissance	enfant de mère fumeuse malade	1.000	0.999	1.000
Réanimation ou gestes techniques spécialisés vs non réanimation ou gestes techniques spécialisés	enfant de mère fumeuse malade	1.754	0.828	3.713
Mère à domicile vs exerçant une activité extérieure au domicile	enfant de mère fumeuse malade	0.730	0.482	1.107

L'odds ratio, ajusté sur les facteurs de confusion, de l'effet d'un allaitement maternel prolongé au-delà de 18 semaines sur le risque d'apparition d'au moins une complication imputable au tabac avant 9 mois devenait non significatif : OR = 0.472 (IC 95% [0.221 ; 1.007]).

Graphique 15 :



Chez les enfants allaités plus de 18 semaines, après ajustement sur les comorbidités néonatales et le statut social maternel, l'allaitement maternel n'était plus protecteur de façon statistiquement significative ($p = 0.052$).

Ceci confirme l'absence de relation dose-effet, étant donné qu'être allaité plus de 19 semaines semble d'avantage protecteur par rapport aux enfants allaités entre 9 et 18 semaines, que par rapport aux enfants qui ne sont pas allaités. Le modèle est donc en interaction qualitative.

Le test de Hosmer et Lemeshow donnait un degré de significativité $p = 0.30$, ce qui valide le modèle. L'adéquation du modèle aux données était acceptable, et donnait une aire sous la courbe évaluée à 0.63.

Notre puissance statistique post hoc était évaluée à 99.8%.

La comparaison de nos données avec celles issues des études menées au niveau national à partir de la cohorte ELFE a donné les résultats suivants :

Dans notre échantillon, la proportion d'enfants de mère fumeuse allaités au sein à la maternité était de 53.62 % contre 55 % pour la cohorte ELFE ($p = 0.15$). La médiane d'allaitement dans notre échantillon était de 12 semaines (soient 23.16 % du total des enfants étaient allaités au sein à 3 mois) ; elle était de 7 semaines dans la cohorte ELFE chez les enfants de mère fumeuse, la prévalence d'enfants de 3 mois de mère fumeuse allaités au sein étant de 19.2 % ($p < 0.001$). Les enfants de mère fumeuse de notre échantillon étaient donc allaités plus longtemps qu'à l'échelon national, de façon statistiquement significative.

Discussion :

Notre étude était une étude originale sur le territoire français métropolitain, dans un département francilien, les Yvelines. Elle a été réalisée sur fonds publics, sans conflit d'intérêt.

Le département des Yvelines (78) a été choisi pour plusieurs raisons méthodologiques :

- Accord du Conseil Départemental des Yvelines pour l'accès à la base de données des certificats obligatoires,
- Hétérogénéité des types d'habitats (rural, semi-rural, urbain « favorisé », urbain « défavorisé »),
- Diversité ethnique et culturelle,

- Grande variabilité des niveaux socio-économiques,
- Quasi-exhaustivité (> 99%) du recueil des certificats obligatoires du 8^e jour.

Le recueil des données a été réalisé à partir des certificats obligatoires de santé de l'enfant consistant en un questionnaire standardisé, reproductible et systématique chez tous les nourrissons en maternité. Le taux de recueil des certificats obligatoires de santé du 8^e jour était proche de 99% dans notre département de 2009 à 2014, donc quasi-exhaustif, ce qui offrait à notre étude une robustesse notable.

Le taux de recueil des certificats de santé obligatoires du 9^e mois était de 42% donc plus faible que les certificats du 8^e jour. Ce biais d'inclusion peut s'expliquer par le fait que l'investissement des médecins dans la réalisation de ce bilan de santé à 8 mois n'est pas homogène. Cependant, ce biais semble indépendant de notre critère de jugement principal, et pour cette raison, peut être interprété comme non différentiel, ce qui en limite l'influence sur nos résultats.

Les données recueillies à partir des certificats de santé obligatoires étaient ensuite rendues anonymes et incluses dans une base de données informatique organisée et gérée par le service de statistiques du Conseil Départemental des Yvelines.

La taille de notre échantillon d'enfants de mère fumeuse ($n = 1765$) nous a permis d'obtenir une puissance statistique supérieure à 99%, ce qui est tout à fait satisfaisant pour l'interprétation de nos données. Concernant la validité de notre échantillon, nous pouvons noter que nos variables continues (poids de naissance, âge gestationnel, âge de la mère à l'accouchement) étaient normales (par définition ou par application du théorème central de la limite). La dispersion des données était très faible.

Notre modèle multivarié a pris en compte 1491 observations sur les 1765 de départ. Notre taux de valeurs manquantes était de 15.5%, ce qui est acceptable. Nous avons par ailleurs pris soin de vérifier que nos valeurs manquantes n'interagissaient pas avec notre variable d'intérêt.

Notre étude montre tout d'abord que le tabagisme maternel ne doit pas être considéré comme une contre-indication à l'allaitement maternel, ce qui est conforme aux données actuelles de la littérature scientifique. En effet, nos résultats ne mettent pas en évidence de sur-risque lorsque le nourrisson est allaité, y compris après ajustement sur les comorbidités néonatales et le statut social maternel, et ce bien qu'il soit connu que la nicotine diffuse dans le lait maternel, ainsi que probablement beaucoup d'autres substances toxiques issus du tabac (sans que ceci ne soit formellement démontré à l'heure actuelle).

Le critère de jugement déterminant dans notre étude est la durée de l'allaitement maternel. La littérature scientifique semble mettre également un accent sur ce point, faisant l'hypothèse que lorsque l'allaitement est de longue durée (plus de 4 mois), son effet protecteur apparaît. Nos résultats mettent en doute cette hypothèse, car, après ajustement sur les différents facteurs de confusion précités, l'effet auparavant protecteur de l'allaitement maternel de longue durée disparaissait et devenait non significatif. Et ce bien que les enfants de notre échantillon soient allaités plus longtemps qu'à l'échelon national, de façon statistiquement significative.

Par ailleurs, bien que la répartition parmi les 3 groupes de durée d'allaitement soit homogène, nous ne retrouvons pas de relation dose-effet entre l'effet de l'allaitement maternel et les complications imputables au tabagisme passif chez l'enfant. Ceci ne plaide pas en faveur d'une causalité directe de l'allaitement maternel sur l'effet observé. L'interaction entre l'allaitement maternel et les complications du tabac chez l'enfant est qualitative, ce qui signifie qu'il n'est pas possible de poser un jugement de causalité concernant ces deux variables. Cette objection est d'ailleurs confirmée dans le modèle multivarié où l'odds ratio devient non significatif.

Notre étude comporte certaines limites méthodologiques. En effet, elle ne prend pas en compte la durée d'intoxication tabagique de la mère, ni le fait que la mère, auparavant fumeuse, ait éventuellement cessé de fumer. Nous avons en effet voulu

prendre en compte l'ensemble des enfants exposés au tabac, afin de ne pas sélectionner uniquement les enfants fortement exposés et induire un biais d'interprétation. Nous rappelons qu'il est bien démontré dans la littérature scientifique, qu'il n'existe pas de seuil en-deçà duquel le tabac ne soit pas néfaste pour la santé, que le tabagisme soit actif ou passif, chez l'enfant comme chez l'adulte.

Nos résultats nous incitent donc à formuler une hypothèse alternative à notre hypothèse de départ concernant l'interaction entre l'allaitement maternel et le tabac. Les comorbidités néonatales rendant l'effet de l'allaitement maternel non significatif, nous faisons l'hypothèse que l'effet constaté dans les analyses univariées lorsque les enfants sont allaités plus de 18 semaines, provient du fait que ce sont les enfants qui sont en meilleure santé, et donc qui présentent moins de complications imputables au tabagisme passif, qui sont allaités plus longtemps. La causalité serait donc inversée. Ceci nécessitera une investigation spécifiquement déterminée pour répondre à cette question.

Il est à noter enfin que le fait que la mère n'exerce pas une activité professionnelle extérieure au domicile semble protecteur (au seuil de la significativité statistique) vis-à-vis des complications du tabagisme passif chez l'enfant, alors que cette situation devrait maximiser l'exposition au tabac, puisque la mère reste au domicile toute la journée avec son nourrisson.

Conclusion :

Nos observations nous ont montré qu'après ajustement sur les facteurs de confusion, le rôle de l'allaitement maternel dans la prévention de l'apparition de pathologies imputables au tabagisme maternel chez l'enfant avant 9 mois, devenait non significatif. Nous avons évoqué la possibilité que ce soient les enfants de mère fumeuse les moins « malades » qui sont allaités de façon prolongée.

CONTRE-HYPOTHESE : LES ENFANTS DE MERE FUMEUSE A 9
MOIS EN BONNE SANTE SONT-ILS ALLAITES PLUS LONGTEMPS
QUE LES ENFANTS AYANT PRESENTE DES COMPLICATIONS
IMPUTABLES AU TABAGISME PASSIF ?

Introduction :

Les articles publiés dans la littérature scientifique semblent émettre l'hypothèse qu'il serait souhaitable de conseiller aux mères fumeuses d'allaiter leur nourrisson, et ce de façon prolongée au moins au-delà de 4 mois, afin de bénéficier de l'effet protecteur suggéré du lait maternel pour le nourrisson, bien qu'il soit connu que les constituants du tabac diffusent à travers le lait maternel lorsque la mère fume (110).

Nous avons déjà réalisé une étude de cohorte rétrospective sur la base de données des certificats obligatoires de santé du 8^e jour et du 9^e mois dans le département des Yvelines et avons montré que l'effet protecteur de l'allaitement maternel semblait s'avérer réel en analyse univariée lorsque nous prenions en compte une durée d'allaitement maternel au-delà de 18 semaines. Cependant, dans notre modèle multivarié où nous avons ajusté notre variable d'intérêt (l'apparition d'au moins une complication imputable au tabac avant 9 mois) sur les comorbidités néonatales et le statut social maternel, nous avons constaté que l'effet protecteur de l'allaitement maternel au-delà de 18 semaines devenait non significatif. Et par ailleurs, nous ne retrouvions pas de relation dose-effet entre l'allaitement maternel et la prévention de l'apparition des complications du tabagisme passif chez l'enfant.

Nous avons alors été amenés à formuler une nouvelle hypothèse de travail afin de réévaluer cette interaction qualitative entre les complications du tabagisme passif et l'allaitement maternel.

Notre hypothèse est que ce sont les enfants en bonne santé (n'ayant présenté aucune complication imputable au tabac avant 9 mois) qui ont bénéficié d'un allaitement maternel de plus longue durée (au-delà de 18 semaines), et qu'à l'inverse l'apparition d'une complication du tabagisme passif a pu écourter la durée de l'allaitement maternel.

Matériel et méthode :

Nous avons analysé de nouveau les données provenant de la même cohorte d'enfants, de mère ayant déclaré avoir fumé pendant la grossesse, domiciliés dans notre département des Yvelines entre 2009 et 2014.

Les critères d'inclusion des sujets dans notre base de données étaient inchangés.

Le catalogue des variables était le même hormis pour la durée de l'allaitement maternel, devenue notre variable d'intérêt, que nous avons dû subdiviser en 2 catégories (≤ 18 semaines, > 18 semaines*) au lieu de 3 initialement, pour les besoins de la régression logistique.

Les statistiques descriptives de notre cohorte ont été exprimées :

- En pourcentages et leurs intervalles de confiance pour les variables qualitatives binaires et catégorielles,
- En moyennes, intervalles de confiance, médianes et extremums pour les variables quantitatives (continues).

La significativité statistique des différences entre pourcentages ou moyennes était exprimée par leur degré de significativité p.

Nous avons ensuite modélisé notre base de données selon une régression logistique où nous avons inversé la causalité quant à notre variable d'intérêt et notre variable d'exposition.

* La régression logistique exige que la variable d'intérêt soit une variable catégorielle binaire.

Notre variable d'intérêt est devenue, dans un premier modèle, la probabilité d'être allaité, pour un nourrisson de mère ayant déclaré avoir fumé pendant la grossesse, et, dans un second modèle, la probabilité d'être allaité plus de 18 semaines.

Notre variable d'exposition est devenue l'apparition d'au moins une pathologie imputable au tabagisme passif chez l'enfant de mère fumeuse avant 9 mois.

Les différentes variables de confusion, en interaction avec l'allaitement maternel et/ou les complications du tabagisme passif chez l'enfant, sont restées inchangées.

Nos résultats ont été exprimés en odds ratios avec leurs intervalles de confiance à 95% afin de juger de leur significativité statistique.

Nous avons réalisé un test de Hosmer et Lemeshow afin de valider l'adéquation de notre modèle logistique aux données de notre base et avons estimé l'aire sous la courbe de notre modèle afin d'en évaluer le degré d'adéquation.

L'article L2132-3 du Code de la Santé Publique autorise que « les renseignements, rendus anonymes, figurant sur les certificats de santé obligatoires de l'enfant fassent l'objet d'un traitement, à des fins de suivi statistique et épidémiologique de la santé des enfants [...], supervisé par un médecin et placé sous la responsabilité de son directeur ».

Résultats :

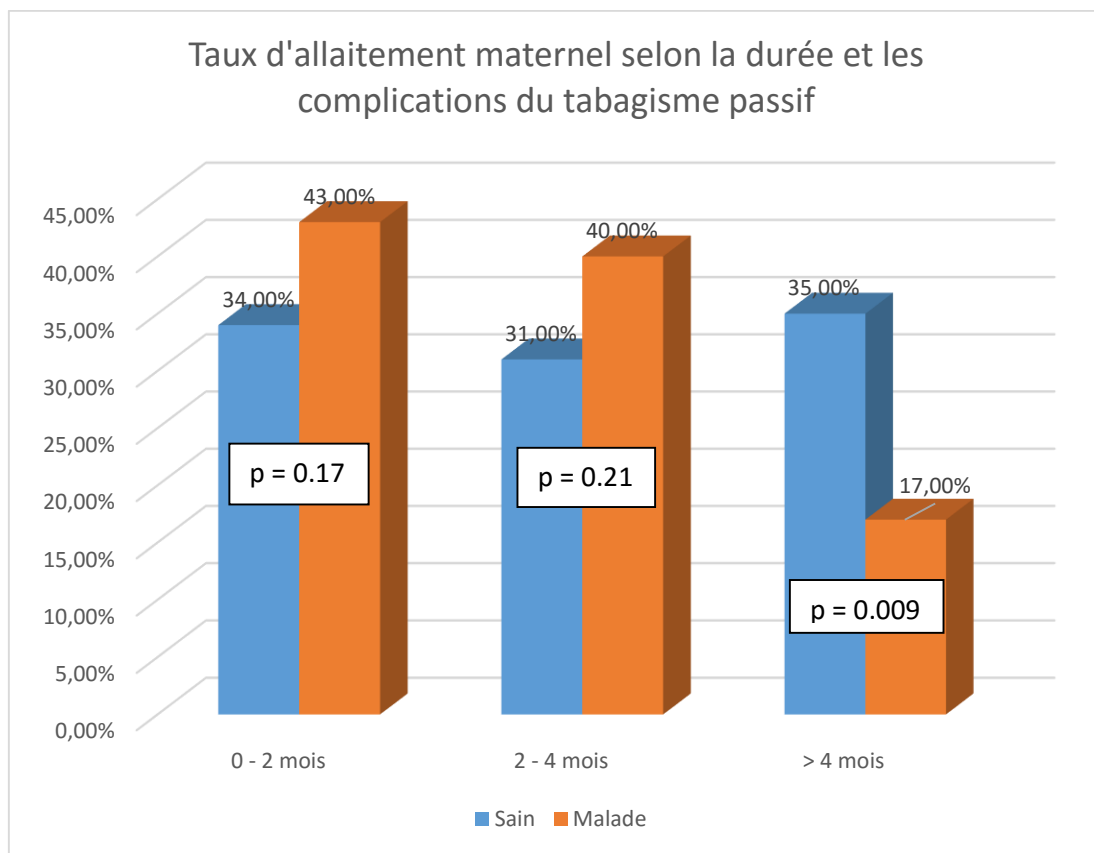
1) Statistiques descriptives de la cohorte :

Cf. section « Résultats » de l'étude précédente.

2) Analyses univariées :

Nous rappelons qu'en analyse univariée :

- La proportion d'allaitement au sein chez les enfants définis comme « malades » était globalement de 45 % (IC95% [36.1 ; 53.9]) contre 47.13 % (IC95% [44.63 ; 49.63]) chez les enfants « sains » ($p = 0.65$).
- Par tranches de durée d'allaitement, la répartition des enfants « malades » et des enfants « sains » était comme suit :



Seule la proportion d'enfants allaités plus de 18 semaines différait significativement entre les 2 groupes « malade » et « sain » ($p = 0.009$).

3) Analyses multivariées :

La sélection des variables explicatives (facteurs de confusion) dans notre modèle de régression logistique multivariée était inchangée.

Pour les analyses multivariées via le modèle de régression logistique, 1495 observations ont été lues et analysées (15.3% de valeurs manquantes).

La probabilité d'être allaité ne différait pas significativement entre les enfants « malades » (ayant présenté au moins une complication imputable au tabac) et les enfants « sains ».

Tableau 5 :

Estimations des rapports de cotes				
Effet	Allaitement oui/non	Odds Ratios	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Enfant de mère fumeuse sain vs enfant de mère fumeuse malade	allaitement au sein	0.983	0.661	1.463
Age mère >= 37 ans vs âge mère < 37 ans	allaitement au sein	0.767	0.552	1.064
Age gestationnel	allaitement au sein	1.078	0.995	1.168
Naissance par césarienne vs naissance par voie basse	allaitement au sein	0.845	0.664	1.075
Poids de naissance	allaitement au sein	1.000	1.000	1.000
Réanimation ou gestes techniques spécialisés vs non réanimation ou gestes techniques spécialisés	allaitement au sein	1.337	0.832	2.148
Mère à domicile vs exerçant une activité professionnelle extérieure au domicile	allaitement au sein	0.965	0.784	1.187

L'odds ratio (ajusté) était de 0.983 (IC95% [0.661 ; 1.463]).

En revanche, la probabilité d'être allaité plus de 18 semaines était significativement plus élevée lorsque l'enfant n'avait pas présenté de complications imputables au tabagisme passif à 9 mois.

Tableau 6 :

Estimations des rapports de cotes				
Effet	Durée de l'allaitement maternel	Odds Ratios	Intervalle de confiance de Wald à 95 %	
Enfant de mère fumeuse sain vs enfant de mère fumeuse malade	de 19 semaines et plus	2.852	1.306	6.226
Age mère $\geq$ 37 ans vs âge mère $<$ 37 ans	de 19 semaines et plus	1.064	0.623	1.815
Age gestationnel	de 19 semaines et plus	0.992	0.873	1.127
Naissance par césarienne vs naissance par voie basse	de 19 semaines et plus	0.967	0.656	1.424
Poids de naissance	de 19 semaines et plus	1.000	1.000	1.001
Réanimation ou gestes techniques spécialisés vs non réanimation ou gestes techniques spécialisés	de 19 semaines et plus	0.755	0.361	1.579
Mère à domicile vs exerçant une activité professionnelle extérieure au domicile	de 19 semaines et plus	1.684	1.222	2.321

L'odds ratio (ajusté) était de 2.852 (IC95% [1.306 ; 6.226]).

Nous retrouvions également que la probabilité d'être allaité plus de 18 semaines était significativement plus élevée lorsque la mère n'exerçait pas une activité professionnelle extérieure au domicile : l'OR ajusté était de 1.684 (IC95% [1.222 ; 2.321]).

Les comorbidités néonatales n'interagissaient pas de façon indépendante avec la durée prolongée (plus de 18 semaines) de l'allaitement maternel.

L'aire sous la courbe de notre modèle est de 0.604. Le test de Hosmer et Lemeshow n'est pas significatif avec un $p = 0.39$, ce qui valide notre modèle.

Discussion :

Nous nous sommes de nouveau servis de notre cohorte de mère fumeuse pour éluder notre hypothèse, car, comme nous l'avons mentionné précédemment, notre base de données est puissante statistiquement et robuste de par sa diversité et l'adéquation qu'elle présente avec les données de la littérature scientifique concernant les caractéristiques de l'allaitement maternel et des parents (70) (72).

Nous avons constaté que l'effet protecteur apparent de l'allaitement maternel dans les analyses univariées lorsqu'il était prolongé au-delà de 18 semaines, disparaissait lorsque nous ajustions sur les comorbidités néonatales et le statut social maternel. Nous avons alors avancé l'hypothèse d'une causalité inversée : c'est-à-dire que cet effet apparent proviendrait du fait que ce sont les enfants en meilleure santé (n'ayant pas présenté de complications imputables au tabagisme passif avant 9 mois) qui bénéficient d'un allaitement maternel prolongé.

Nous venons de montrer que notre hypothèse est juste et qu'elle permet d'expliquer cette différence que nous observions dans les analyses univariées.

Il s'agit d'un résultat original qui, à notre connaissance, n'était pas encore apparu dans les études antérieures réalisées sur ce sujet dans la littérature scientifique nationale et internationale. En France métropolitaine, les études réalisées à l'échelon national à partir de la cohorte ELFE (72) ou EPIFANE (109) ne cherchaient ni ne trouvaient ce facteur comme lié à la durée de l'allaitement maternel, chez les mères fumeuses et a fortiori chez les mères en général, ayant choisi d'allaiter leur enfant.

Concernant nos autres résultats, nous retrouvons que le fait d'être à domicile pour la mère augmente de façon statistiquement significative la probabilité que l'enfant reçoive

un allaitement maternel prolongé au-delà de 18 semaines. Pour rappel, nous observons dans notre étude précédente un odds-ratio protecteur concernant cette variable, au seuil de la significativité statistique. En d'autres termes, la probabilité pour un enfant de mère fumeuse de ne pas présenter de complications imputables au tabagisme passif avant 9 mois était augmentée lorsque la mère restait à domicile, ce qui est contradictoire avec les données de la littérature et la logique physiopathologique (à domicile, l'enfant est d'avantage exposé au tabac (124)). Notre modèle de causalité inversée permet de corriger et d'expliquer cette observation surprenante : la probabilité d'être allaité de façon prolongée au-delà de 18 semaines est augmentée de façon statistiquement significative lorsque la mère reste à domicile.

L'explication la plus plausible est que les enfants qui présentent des complications liées au tabagisme passif comme les otites à répétition ou les affections pulmonaires aiguës ou chroniques (bronchiolites, asthme, etc...), ont d'avantage de difficultés alimentaires ou sont hospitalisés plus longtemps et plus fréquemment (48) (125), ce qui ne permet pas de faire durer les conditions propices au prolongement de l'allaitement maternel. Nous pouvons également avancer, étant démontré dans la littérature scientifique, que le fait de fumer altère la quantité et la qualité du lait maternel (108), ce qui peut suffire à faire penser à la mère fumeuse qui allaite que son lait n'est « pas bon » ou ne « suffit pas » à nourrir son enfant. Ces sentiments négatifs des mères envers leur capacité à contenter leur enfant est déjà reconnu dans la littérature comme un facteur de risque de sevrage précoce de l'allaitement maternel, induit par la mère (72).

Les limites de cette nouvelle étude sont les mêmes que celles déjà soulevées lors de la précédente, c'est-à-dire essentiellement ne pas pouvoir contrôler la durée du tabagisme maternel pour chaque enfant. Il est même d'ailleurs possible que ce que nous observons (les enfants en meilleure santé sont allaités plus longtemps) soit lié

au fait que la mère ait cessé sa consommation tabagique. Ceci nécessiterait une nouvelle étude à partir d'une autre cohorte.

Conclusion :

Notre seconde étude valide l'hypothèse selon laquelle les enfants de mère fumeuse, n'ayant pas présenté de complications imputable au tabagisme passif avant 9 mois, sont allaités significativement plus longtemps.

CONCLUSION GENERALE

Le tabac est néfaste à court, moyen et long terme pour la santé des fumeurs et de leur entourage, et ce dès le plus jeune âge. La littérature scientifique met en évidence chaque jour de plus en plus de complications imputables au tabagisme, qu'il soit actif ou passif (ou de troisième main, cf. chapitre « Les effets néfastes du tabac sur la santé de l'enfant »), chez l'enfant comme chez l'adulte. Il n'existe pas de seuil en-deçà duquel la quantité de tabac fumée ne soit pas mauvaise pour la santé.

L'allaitement maternel est bénéfique pour la santé de l'enfant et de sa mère. Il s'agit d'un sujet de recherche ancien (XIXe siècle) mais dont l'intérêt reste toujours d'actualité. Une vaste méta-analyse publiée récemment en 2016 montrait que cet effet protecteur concernait essentiellement le risque infectieux (pulmonaire et digestif surtout) et la mortalité infantile globale dans les premiers mois de vie. De nombreuses études ont été réalisées afin d'étudier la composition du lait maternel lui conférant cet effet protecteur. Il est effectivement le vecteur de nombre d'agents immunitaires et de bactéries bénéfiques pour la flore intestinale. Il est communément admis au sein de la communauté scientifique que l'allaitement maternel exclusif représente le mode d'alimentation idéal du nourrisson au cours de ses 6 premiers mois de vie, et que les enfants devraient pouvoir bénéficier du lait maternel jusqu'à l'âge de 2 ans (recommandations OMS) en fonction des possibilités de la mère, quel que soit le niveau socio-économique du pays considéré.

Certaines équipes de chercheurs de par le monde ont alors suggéré l'hypothèse que les effets bénéfiques de l'allaitement maternel puissent contrebalancer les effets néfastes du tabac. Les premières études réalisées sur ce sujet semblaient en effet encourageantes et montraient un effet protecteur d'avantage marqué lorsque

l'allaitement maternel était de « longue durée » (plus de 4 mois). Cependant, les caractéristiques du tabac et de l'allaitement maternel étant très différentes d'un pays à l'autre, il était difficile de trouver un consensus quant à l'attitude à adopter de façon générale lorsqu'une mère fumait et que la question de l'allaitement maternel se posait.

La France est un terrain d'investigation particulier sur ce sujet, étant donné qu'il s'agit à la fois du pays européen où la prévalence du tabagisme maternel est la plus élevée, et à la fois d'un des pays européens où la prévalence et la durée de l'allaitement maternel sont parmi les plus faibles.

Nous avons constitué une cohorte d'enfants de mère fumeuse représentative à l'échelon national de la France métropolitaine quant aux caractéristiques de l'allaitement maternel et de celles des parents (dont au moins la mère fume).

En adéquation avec les données de la littérature scientifique, nous avons retrouvé, au sein de notre cohorte d'enfants de mère fumeuse, une prévalence et une durée moins élevée d'allaitement maternel, et un niveau socio-économique significativement plus bas chez les mères fumeuses. Notre critère de jugement principal était d'avoir présenté au moins une pathologie imputable au tabac avant 9 mois.

En première analyse, il semblait en effet que les enfants allaités plus de 18 semaines étaient significativement moins nombreux à présenter au moins une complication imputable au tabac. Cependant, en seconde analyse, après ajustement sur des facteurs de confusion pertinents (les comorbidités néonatales et le statut social maternel), ce résultat devenait non significatif et invalidait le rôle propre de l'allaitement maternel sur la prévention des complications imputables au tabac.

Nous avons alors fait émerger une nouvelle hypothèse de travail, basée sur nos résultats, selon laquelle la causalité serait inversée, à savoir que ce sont les enfants

n'ayant pas présenté de complication imputable au tabac avant 9 mois qui sont allaités plus longtemps. Après ajustement sur les différents facteurs de confusion, il se trouve que cette hypothèse est validée par notre modèle de régression logistique.

Les enfants de mère fumeuse en meilleure santé étant allaités significativement plus longtemps que ceux ayant présenté au moins une complication imputable au tabagisme passif, nous pensons qu'il est possible que les mères de ces enfants « sains », ayant fumé pendant la grossesse, n'ont pas poursuivi leur consommation tabagique après l'accouchement. Cette hypothèse nécessiterait d'être explorée par une étude prospective sur une nouvelle cohorte où la durée de la consommation tabagique des mères serait renseignée.

En conclusion, bien que l'allaitement maternel soit bénéfique pour la santé de l'enfant et de sa mère, et qu'il ne doive pas être contre-indiqué en cas de tabagisme maternel, il ne suffit pas à contrebalancer les effets néfastes de l'exposition de l'enfant de mère fumeuse au tabac, y compris lorsqu'il est de longue durée. Le médecin, face à la demande d'une mère fumeuse, ne doit pas focaliser l'attention de celle-ci sur la durée de l'allaitement maternel (comme cela était suggéré dans la littérature internationale) mais sur le fait de se servir de la volonté d'allaiter comme motivation pour arrêter de fumer et l'accompagner dans cette démarche. Il est à présent bien documenté que l'arrêt du tabac améliorera la santé de l'enfant et augmentera la durée de l'allaitement maternel.

Annexe 1 : Les composants (toxiques) de la fumée de tabac :

- On dénombre actuellement **plus de 4 000 substances chimiques** présentes dans la fumée de tabac dont on sait **qu'au moins 250 de ces substances sont reconnues cancérigènes** et/ou toxiques pour la santé (126).
- Les principaux composants toxiques de la fumée de tabac, leurs utilisations principales et leurs différents effets sur la santé sont :
 - Le **cyanure d'hydrogène** (HCN) : produit extrêmement toxique et mortel provoquant une **anoxie**, et que l'on peut retrouver notamment dans les armes chimiques, les méthodes d'exécution de la peine de mort aux Etats-Unis et autrefois dans les camps d'extermination nazis (utilisé sous le nom de Zyklon B). Il est également aujourd'hui utilisé comme pesticide (sous le nom d'Uragan D2).
 - Le **monoxyde de carbone** (CO) : principale cause d'intoxication mortelle domestique, il se lie préférentiellement et de façon **compétitive** à l'hémoglobine par rapport au dioxygène provoquant une **hypoxie** voire une anoxie.
 - Le **butane** (C₄H₁₀) : hydrocarbure saturé de la famille des alcanes, il est utilisé notamment pour sa **combustion spontanée** avec le dioxygène dans les briquets ou pour les chauffages domestiques.
 - L'**ammoniac** (NH₃) : il s'agit d'un gaz industriel (parmi les plus synthétisés au monde) ayant des **propriétés irritantes**, une odeur piquante et qui **brûle les yeux et les poumons**. Il est utilisé comme réfrigérant, dans les nettoyeurs domestiques ou comme carburant.

Dans les cigarettes il a été incorporé massivement par tous les fabricants car permettant de dégrader plus rapidement la nicotine et de **majorer la vitesse et l'intensité de la dépendance au tabac**.

- Le toluène (C₇H₈) : hydrocarbure aromatique utilisé dans les solvants (diluants pour peinture par exemple) mais aussi dans la confection d'explosifs type TNT durant la Seconde Guerre Mondiale. C'est un **irritant pour la peau, l'œil et le système respiratoire**. Il possède également une **neurotoxicité** par modification du taux de neurotransmetteurs avec une atteinte préférentielle de l'hippocampe et du cervelet avec **altération de l'audition**. Par ailleurs, il possède également une **reprotoxicité** car il altère la fécondité, la fertilité et provoque des **retards de croissance** chez le fœtus.
- L'arsenic (As) : élément chimique métalloïde toxique, largement utilisé comme **poison** notamment dans les armes chimiques, mais également **cancérogène**. C'est un **perturbateur endocrinien** reconnu ayant un effet néfaste également sur le fonctionnement enzymatique, la chaîne respiratoire mitochondriale et la différenciation cellulaire. L'arsénicisme, défini par l'intoxication chronique à l'Arsenic, est un facteur de risque majeur d'un grand nombre de cancers. Il entraîne également une **mélanodermie**, une **hyperkératose** des pieds et des mains et une **polynévrite douloureuse**.
- Le cadmium (Cd) : élément chimique extrêmement toxique et parmi les plus problématiques d'un point de vue écologique, il est aujourd'hui utilisé dans les batteries. Il se **substitue au calcium dans le cristal osseux** et en modifie les propriétés architecturales et mécaniques. Il

provoque également des **néphropathies** et **augmente la tension artérielle**. Sa toxicité est majorée lorsqu'il est inhalé.

- Le plomb (Pb) : toxique, mutagène et reprotoxique, quelle que soit sa concentration, il provoque le saturnisme en cas d'intoxication chronique, ayant pour conséquences des troubles d'ordre neuropsychiatriques, un **retard mental**, une **hypertension artérielle**, une **stérilité** ou une **perte auditive**. Il est également suspecté d'être **cancérogène**. L'enfant et la femme enceinte sont parmi les **personnes reconnues les plus vulnérables au plomb**.

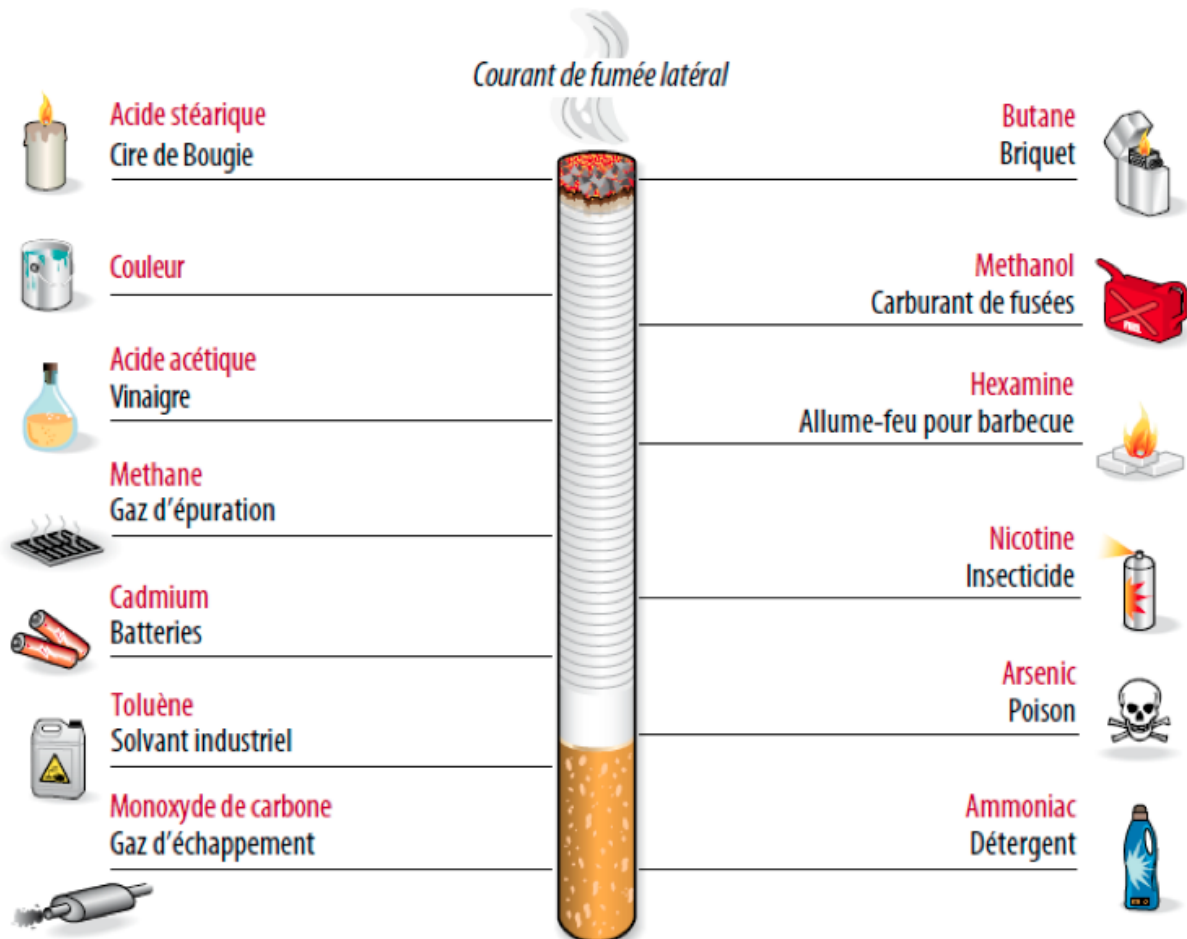
Enfants	Plombémie (µg/l)	Adultes
	1500	
Décès →	1000	← Encéphalopathie
Encéphalopathie →		← Anémie
Néphropathie →		← Longévité diminuée
Anémie →		← Altération de la synthèse d'hémoglobine
Douleurs abdominales →	500	← Neuropathie périphérique
↘ Synthèse de l'hémoglobine →	400	← Infertilité masculine
		← Néphropathie
↘ Métabolisme de la vitamine D →	300	← Pression artérielle systolique ↗ (hommes)
		← Acuité auditive ↘
		← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (hommes)
↘ Vitesse de conduction nerveuse →	200	← Proto porphyrines érythrocytaires ↗ (femmes)
↗ Proto porphyrines érythrocytaires →		
↘ (?) Métabolisme de la vitamine D →		
↘ Toxicité neurologique →		
↘ QI →	100	← Hypertension ↗ (?)
↘ Audition →		
↘ Croissance →		
Passage placentaire →		

FIGURE 8

Effets du plomb inorganique chez les enfants et les adultes : taux minimum où l'effet peut être observé, d'après l'Agency for Toxic Substance and Disease Registry (in Expertise collective Inserm, Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant ? 2008)

- Le **chrome** (Cr) : bien qu'oligo-élément, il est reconnu que l'ion Chrome-6 est **cancérogène**. Il fait partie des métaux lourds toxiques que l'on peut retrouver dans les déchets industriels, les incinérateurs et dans la fabrication de l'acier.
- Les **hydrocarbures aromatiques polycycliques** (HAP) : déclarés polluants environnementaux prioritaires par les Etats-Unis, on leur reconnaît une forte toxicité. Ils entraînent notamment un **dysfonctionnement cellulaire** en interagissant avec l'ADN et l'ARN.
- Les **N-nitrosamines** : il s'agit d'un groupe de substances extrêmement **cancérogènes**, également utilisés dans l'industrie du caoutchouc, ou les moteurs Diesel.
- **D'autres hydrocarbures, aldéhydes, composants organiques ou métaux lourds** sont également présents dans la fumée de tabac, mais en comparaison ont été moins étudiés.

Substances chimiques contenues dans la fumée de tabac (choix d'exemples)



Source: WHO Report on the global tobacco epidemic, 2009. Implementing smoke-free environments.

Annexe 2 : Mesure de l'exposition au tabagisme passif :

- Le biomarqueur idéal de l'exposition au tabagisme passif reste à déterminer.
A ce jour, les biomarqueurs utilisés pour le tabagisme actif sont les mêmes que ceux utilisés pour le tabagisme passif (14).
- L'exposition à la fumée de tabac peut être confirmée de façon indirecte et mesurée via les taux :
 - de **monoxyde de carbone**,
 - de **thiocyanate**,
 - ou des métabolites de la nicotine, notamment et surtout la **cotinine**.
- Le monoxyde de carbone et le thiocyanate ne sont malheureusement pas des marqueurs spécifiques du tabac.
- La **cotinine** est un métabolite direct de la nicotine, qui a une **plus longue demi-vie**, et une **plus grande spécificité** pour le tabac (127).
- La cotinine peut être mesurée dans **la salive, le sang, ou les urines**, et renseigne sur l'exposition au tabac durant les **trois derniers jours précédant la mesure**.
- **La cotinine traverse librement le placenta et s'accumule dans les tissus fœtaux.**
- Il est actuellement suggéré, sans que cela ne soit démontré, que la mesure du taux de cotinine dans le méconium puisse révéler une exposition tabagique sur une plus longue période de temps (128).
- Enfin, la nicotine et la cotinine peuvent s'accumuler dans des **proportions 2 à 3 fois plus importantes dans le lait maternel** par rapport au plasma (129).

Annexe 3 : Effets du tabagisme passif sur les performances cognitives et les troubles du comportement de l'enfant :

Données des modèles animaux :

La nicotine altère le développement des cellules cérébrales du fœtus au niveau de leur formation, de leur différenciation et de leur survie, ce qui résulte en un dysfonctionnement structural, synaptique et cognitif.

- L'exposition à la nicotine in utero entraîne une **différenciation neuronale prématurée**, augmentant les **effets cholinergiques** sur les processus neurologiques comme la **mitose**, la **communication cellulaire** et la **projection neuronale** (130).
- L'exposition à la nicotine, qu'elle soit prénatale ou postnatale, peut provoquer une **hypoactivité cholinergique sexe-dépendante** chez les rats mâles, qui pourrait expliquer les effets comportementaux observés chez les humains, à savoir les **désordres affectifs**, de l'**appétit** ou du **sommeil** chez les enfants de femmes ayant fumé pendant la grossesse, tout comme chez les adolescents fumeurs.
- De plus, une étude a montré que la concentration en **ADN cérébral** était **diminuée** chez les rats exposés à la nicotine (131).
- Les études animales ont montré que **l'exposition prénatale** à la nicotine augmentait :
 - L'**activité motrice**
 - L'**hyperactivité**
 - Les **déficits attentionnels**

- Les **troubles mnésiques**
 - Les **difficultés d'apprentissage**
- Une de ces études (132) a retrouvé une **relation dose-dépendante** entre les taux d'exposition à la nicotine et la **stimulation de l'activité locomotrice** chez les descendants, la rapprochant de la participation à la fois des **voies dopaminergiques mésolimbiques** (mémoire et motivation des comportements) et **nigrostriées** (impliquées dans le contrôle moteur).
 - L'exposition au tabagisme passif durant la **période périnatale** est suffisante pour augmenter les concentrations de nicotine et entraver le développement neuronal normal.
 - Il a été montré que l'augmentation des **dommages cérébraux** était **aussi sévère** en termes d'**ampleur** et de **sélectivité régionale** à la fois dans les groupes exposés pendant la période périnatale et postnatale.
 - Les causes de cette **neuromodulation** sont (133) :
 - La **perte cellulaire**
 - L'**hypertrophie cellulaire**
 - Les anomalies de la formation des **neurites** (qui par différenciation donneront axones et dendrites).

Effets néfastes de l'exposition au tabac sur le comportement dans les études humaines :

De multiples études ont retrouvé que les enfants ayant été exposés au tabac avant la naissance avaient des taux plus élevés de problèmes comportementaux.

- Une première **étude longitudinale** (134) a retrouvé que les enfants exposés au tabac montraient **globalement** un comportement problématique et qu'ils avaient également des taux plus élevés de problèmes plus spécifiques comme :
 - L'**hyperactivité**
 - Les **troubles de l'opposition avec provocation**
 - La **délinquance** (troubles des conduites)
 - Les comportements d'**intérieurisation** (**anxiété, isolement, timidité**)

- Une **étude transversale** (135) a rapporté une **relation dose-dépendante** entre les enfants exposés au tabac in utero et le **TDHA** ou les **troubles des conduites**. D'autres ont même retrouvé ce lien après de **multiples ajustements** sur les facteurs de confusion potentiels (niveau de revenus, tendance antisociale des parents, prématurité, poids de naissance, mauvaises pratiques parentales).

- Parmi les enfants exposés à la fumée de tabac, que ce soit en prénatal ou en postnatal, les problèmes de comportement sont visibles de façon **très précoce** :
 - Les **nouveau-nés** exposés in utero ont des réponses accrues de **sursaut**, de **tremblements**, ou d'**hypertonie**, ainsi que des réactions plus sévères aux mouvements intestinaux ou pendant le linge, et ont plus **tendance à pleurer** et à être plus « **difficiles** » (136).
 - A **18 mois**, les enfants exposés au tabagisme passif in utero manifestent une augmentation des **comportements d'extériorisation**, incluant le **défi**, la **non réponse à la punition**, l'**incapacité de garder l'attention** et l'**hyperactivité** (137).

- Pendant la **petite enfance**, les enfants exposés en pré- ou postnatal, montrent d'avantage de comportements d'**extériorisation**. Les problèmes les plus fréquemment rencontrés sont : la **demande d'attention**, les **changements d'humeur**, l'**instabilité émotionnelle**, la **négociation**, l'**agression** et les comportements de **destruction**. Ces effets observés tendent à **persister à l'adolescence** (138).

Les enfants exposés in utero au tabac ont plus tendance à manifester de l'agression, à transgresser ou à s'exposer, entre autres problèmes de comportement.

- Plusieurs études ont tenté de distinguer les effets du tabac chez l'enfant dus à l'exposition in utero et ceux dus à l'exposition postnatale, bien que cela soulève des **difficultés méthodologiques**.
 - Une étude de Weitzmann et ses collaborateurs (139) a montré que l'exposition postnatale seule et que l'association prénatale/postnatale, étaient **chacune associée de façon indépendante** avec des problèmes de comportement chez l'enfant, et ce selon une **relation dose-effet**.
 - Les résultats d'une autre étude (140) montrent qu'alors que l'exposition à la fois prénatale et postnatale au tabac est associée à une augmentation des problèmes de comportement, les enfants exclusivement **exposés in utero** ont **90% de risque supplémentaire** d'être évalués comme « anormaux », alors que pour ceux uniquement exposés après l'accouchement, ce **sur risque est de 30%**.

- L'effet des **facteurs de confusion** potentiels sur l'analyse de l'association entre le tabagisme maternel et les problèmes de comportement dans l'enfance est un obstacle significatif dans la compréhension des conclusions pertinentes provenant des données.
 - Certaines études ont suggéré que les effets du tabagisme maternel sur les problèmes de comportement étaient **exclusivement** médiés par les facteurs de confusion.
 - A l'encontre de ces résultats, Weitzmann et ses collaborateurs (141) expliquent dans une revue de la littérature que la vaste majorité des études qui prennent en compte ces facteurs de confusion rapportent une **corrélation positive** entre le tabagisme maternel et les problèmes de comportement bien qu'il puisse certainement exister des différences entre les mères non fumeuses et les fumeuses.
 - De plus, les études animales contredisent la notion que le seul effet de ces facteurs de confusion puisse être la cause des problèmes de comportement chez les enfants exposés.

Relation entre exposition au tabac et troubles des conduites :

- Certaines études ont retrouvé que les enfants nés de mère ayant fumé **plus d'un demi-paquet de cigarettes par jour** pendant la grossesse sont **environ 4 fois** plus susceptibles d'avoir un **trouble des conduites** et qu'ils expérimentent également des taux plus élevés de **troubles des conduites avec opposition et de délinquance** (142).
- Une autre étude (143) a pu également rapporter que cette relation entre l'exposition au tabac et les troubles des conduites serait **biaisée par la présence de facteurs de confusion**, incluant une plus **forte tendance à**

fumer chez les jeunes adultes, un **moindre niveau d'éducation** chez les mères ayant un niveau socio-économique bas, une plus forte prévalence du tabagisme chez les mères souffrant d'une **dépression** ou d'un **trouble de la personnalité**, ainsi que l'idée que le tabagisme prénatal pourrait être un marqueur du risque génétique de développer un **comportement antisocial**.

- Il est clair que d'autres investigations sont nécessaires afin de préciser le rôle que peuvent avoir ces facteurs de confusion dans cette interaction.

Tabagisme passif et trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) chez l'enfant :

- L'association entre tabagisme passif chez l'enfant et TDAH a été retrouvée dès 1975 dans une étude (144) où les auteurs concluaient qu'une mère fumeuse a **3 fois plus de risque** d'avoir un enfant « **hyperactif** ».
- Les nombreuses revues de la littérature scientifique relevant *depuis 40 ans* les études examinant ce lien concluent que l'exposition au tabac in utero est un **facteur de risque de TDAH** (ainsi que des autres troubles similaires), et que ce risque est de **2.4 à 3.4 fois supérieur** aux enfants non exposés au tabac (145).

Parmi tous les facteurs de risque reconnus de TDAH, le tabagisme maternel pendant la grossesse est, à l'heure actuelle, reconnu comme le plus important.
--

- La majorité des études explorant le lien entre TDAH et tabagisme passif chez l'enfant (qu'il soit prénatal et/ou postnatal), retrouvent une **corrélation positive et dose-dépendante**. Cependant, beaucoup d'entre elles n'incluent pas dans l'analyse les différents **facteurs de confusion**

potentiels pouvant interagir dans cette relation (comme, par exemple, le fait d'avoir un antécédent familial d'enfant souffrant de TDAH), rendant la preuve d'une relation causale plus difficile.

- Thapar et ses collaborateurs (146), après avoir inclus plusieurs facteurs de confusion, comme les **facteurs génétiques** associés au TDAH, les **facteurs environnementaux**, le **poids de naissance**, l'existence de **difficultés sociales**, et/ou les **troubles du comportement** chez les parents, retrouvent néanmoins une **corrélation positive statistiquement significative** avec le tabagisme maternel.
- Braun et ses collaborateurs (147) ont utilisé les données de surveillance épidémiologique *de 1992 à 2002* de la National Health and Nutrition Examination Survey aux Etats Unis, et ont choisi d'étudier le lien entre à la fois l'exposition au **tabac** et au **plomb**, et la prévalence du **TDAH** chez l'enfant. Après ajustement sur différents facteurs de confusion, ils ont pu retrouver un **OR à 4.1** pour l'exposition au plomb, et un **OR à 2.5** pour l'exposition au tabac. Ils rapportaient également que **32.2 %** des cas de TDAH chez les enfants *âgés de 4 à 15 ans* pouvaient être mis en relation, soit avec une exposition prénatale au tabac, soit avec une plombémie retrouvée *supérieure à 2 µG/dL*. En revanche, il est à noter que les auteurs n'ont pu inclure dans les facteurs de confusion le fait d'avoir consommé d'autres substances que le tabac pendant la grossesse, ainsi que le fait d'avoir une histoire familiale de troubles psychiques et/ou de TDAH.
- Une autre étude (148) confirme les résultats de Braun et ses collaborateurs en concluant **qu'au moins 38.2 %** des cas de **TDAH** chez les enfants *âgés de 8 à 15 ans*, sont attribuables à une exposition prénatale au tabac, à une

plombémie *supérieure à 1.3 µg/dL*, ou aux deux toxiques à la fois. **La fraction de risque attribuable au tabac seul a été évaluée à 21.7 %.**

- Quelques études ont choisi d'étudier l'interaction entre les **gènes** à l'origine des **phénomènes dopaminergiques** et l'exposition prénatale au tabac, en tant que **facteur étiologique de TDAH** chez l'enfant :
 - Une étude (149) a pu montrer que les enfants présentant *2 copies* dans le polymorphisme du gène d'un **transporteur dopaminergique** sont plus susceptibles d'avoir un diagnostic de TDAH en ayant été **exposés au tabagisme maternel** avant la naissance, ce risque étant **multiplié par 1.8 à 2.1** selon les auteurs, et augmentant **jusqu'à 9** lorsque tous les facteurs de risque sont présents.
 - *Cependant, une étude plus récente (150) ne confirme pas cette relation gène-environnement, et une autre étude ne retrouve cette interaction que chez les garçons.*
 - Devant ces résultats différents selon les études, il est évident que d'autres études sont nécessaires pour clarifier ces écarts et mieux définir l'interaction gène-environnement avec le tabagisme maternel dans l'apparition du TDAH.

Déficiences cognitives et performances scolaires chez les enfants exposés au tabagisme passif :

Les enfants exposés au tabac, que ce soit in utero ou pendant l'enfance, sont à l'heure actuelle suspectés d'avoir des performances intellectuelles plus basses lors du passage de tests cognitifs, ainsi qu'un parcours scolaire moins bon que les enfants non exposés.

- Cependant, parmi toutes les études étudiant ce lien, certaines suggèrent qu'il existe des **facteurs de confusion** pouvant biaiser l'interprétation de cette relation, ainsi que des **limites méthodologiques** :
 - Une étude (151) a retrouvé qu'après ajustement sur le **niveau d'éducation de la mère**, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre les performances cognitives des enfants et le fait d'avoir été exposé au tabac.
 - Breslau et ses collaborateurs (152) semblent tirer les mêmes conclusions de leur étude sur les enfants *âgés de 6 à 11 ans* soumis aux tests cognitifs dits « **scores de Weschler** pour enfants et pour adultes », après ajustement sur le niveau d'éducation de la mère.
 - Une étude récente (153) ayant choisi d'analyser **2 grossesses successives** chez les mères **ayant arrêté de fumer avant la 2^e grossesse** dont le premier enfant présentait des difficultés intellectuelles, n'a pas constaté de changement dans la prévalence des désordres cognitifs chez le 2^e enfant, ce qui signifierait que le lien avec le tabagisme maternel pourrait être expliqué par **d'autres facteurs de confusion**, comme le **niveau d'éducation des parents**.
 - De nombreuses études ont également retrouvé une **relation inverse entre le fait d'être exposé au tabac et les performances intellectuelles** de l'enfant. Il pourrait leur être reproché de ne pas avoir étudié le niveau d'intelligence des parents, ce qui semble être à l'heure actuelle le principal facteur influençant l'intelligence des enfants.

- Devant ces difficultés, plusieurs études ont été menées pour **ajuster** cette relation entre l'exposition au tabac et les performances intellectuelles :
 - Après ajustement sur le **statut social**, le **niveau d'éducation**, le statut de **mère isolée**, le **nombre de grossesses**, **l'âge de la mère**, et **l'âge gestationnel à la naissance**, une étude (154) a retrouvé une **diminution moyenne de 6 points** aux tests du QI à 18 ans chez les enfants ayant été exposés au tabagisme maternel.
 - Une autre étude (155) retrouvait une **relation similaire** entre l'exposition prénatale au tabac et **l'achèvement du cursus scolaire**.
- Une hypothèse a été avancée récemment pour analyser cette relation, et évoque le lien entre l'exposition au tabac et les **troubles du sommeil** chez l'enfant, qui est connu, comme facteur interagissant avec les performances cognitives des enfants exposés (156).
- Par ailleurs, une relation entre le fait d'avoir un **sommeil agité** chez les enfants présentant des **ronflements** et les **performances cognitives** de ces enfants a été retrouvée au sein des foyers où vivent des fumeurs (156).
- Après ajustement sur le **statut socio-économique** et marital des parents, les **abus physiques**, les **pathologies de la grossesse**, et **l'exposition postnatale au tabac**, une autre étude a retrouvé une relation statistiquement significative et indépendante entre l'exposition prénatale au tabac et les **troubles du sommeil** (157) que sont : **l'allongement du temps d'endormissement**, les **désordres respiratoires** durant le sommeil, les **parasomnies**, la **somnolence diurne**, et de façon globale un sommeil de mauvaise qualité.

- Enfin, une autre étude (158) a estimé que les enfants exposés au tabac avait un ***risque 2 fois plus élevé*** de **redoubler les petites classes** (maternelle, 1^{ère} année de cours préparatoire).

Concernant le lien entre l'exposition prénatale au tabac et les performances cognitives, il subsiste beaucoup de questions qui doivent être résolues avant de pouvoir tirer des conclusions quant à la validité de cette relation.

Annexe 4 : Composition du lait maternel
--

Le lait maternel n'est pas qu'un simple vecteur de nutriments, mais possède également de nombreuses propriétés biologiques (159).

- Durant les 3 premiers jours de vie, le lait maternel est appelé « **colostrum** » et possède une composition différente du lait mature, notamment il est plus **riche en cellules immunocompétentes** (période de vulnérabilité maximale aux infections).
- **4 à 5 jours après l'accouchement**, le lait maternel atteint sa **maturité** en termes de composition pour la nutrition du nourrisson.
- **En cours de tétée**, la composition du lait maternel change et **s'enrichit en graisses et en micelles de caséine** (160).
- La teneur en **protéines et substances azotées** représente 8 à 12 g/L (parmi les plus faibles chez les mammifères).
 - Les **caséines** y représentent 40% (contre plus de 80% dans le lait de vache) et se regroupent en **micelles de petite taille**.
 - L'hydrolyse des caséines produit des peptides, les **caséomorphines**, aux propriétés apparentées aux **opioïdes**.
 - La **fraction C-terminale** de la caséine (hautement glycosylée) est reconnue pour avoir des **effets bifidogènes**.
 - *Plus de 60%* des **autres protéines** ne précipitent pas avec les caséines ; elles sont dites « **protéines solubles** » et contribuent à une **meilleure digestibilité** du lait maternel (comparé au lait de vache) par une **vidange gastrique plus rapide**.

- Parmi ces protéines solubles, on retrouve :
 - les **immunoglobulines**, en particulier des **IgA de type sécrétoire**,
 - des **enzymes** comme la **lipase**,
 - des **facteurs de croissance** (IGF1, TGF, G-CSF, EGF), qui ont une **action trophique** sur les muqueuses **gastrique** et **intestinale**.
 - de l'**érythropoïétine (EPO)**, des protéines de liaison des **folates**, des **vitamines** B12 et D, de la **thyroxine** et des **corticostéroïdes**.
 - des **cytokines pro-inflammatoires** (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, etc...) et **anti-inflammatoires** (IL-10, TGF- β 2).

- La faible teneur en sels minéraux et substances azotées du lait maternel **diminue la charge osmolaire rénale**, estimée à 93 mOsm/L (*3 fois moins élevée* que pour le lait de vache), ce qui assure le maintien à l'équilibre de la **balance hydrosodée** chez le nourrisson allaité au sein en cas de pertes hydriques.

- Bien que la **teneur en lipides** du lait maternel soit proche de celle du lait de vache (35 g/L *en moyenne*), la **digestibilité** et le **coefficient d'absorption** des lipides du lait de mère sont bien supérieurs à ceux du lait de vache (**95% à 3 mois** pour le lait maternel, contre 60 à 80% pour le lait de vache) (161).
 - Le lait maternel contient une **lipase dépendante des acides biliaires du nourrisson**, qui compense l'insuffisance transitoire des lipases pancréatiques.
 - La structure des **triglycérides** du lait maternel est spécifique et en permet l'absorption sous forme de **monoglycérides**.

- Le lait maternel est **riche en cholestérol** (contrairement au lait de vache), qui joue un rôle dans la **structure des membranes**, comme **précurseur hormonal**, ou dans le **développement cérébral**.
- Les **acides gras polyinsaturés**, dits « essentiels », ont un rôle démontré dans les processus de **maturation cérébrale et rétinienne**, entre autres (162). Leur teneur dépend des apports alimentaires maternels en acides gras dits $\omega 6$ et $\omega 3$.
- Le lait de vache ne contient que du lactose. Le lait maternel contient des **oligosaccharides de structure ramifiée**, ayant essentiellement un rôle de **prébiotiques** (constitution de l'**écosystème bactérien colique**, essentiellement représenté par les **bifidobactéries**) qui diminuerait le risque d'infections digestives et extradigestives (163) :
 - du lactose,
 - du glucose,
 - du galactose,
 - du N-acétyl-glucosamine,
 - du fucose
 - de l'acide sialique

Annexe 5 : Physiologie et biochimie de l'allaitement maternel (164)
--

Le lait maternel a été façonné par des millions d'années d'évolution, ce qui résulte en un **fluide multifonctionnel parfait**.

Au-delà de l'apport en **nutriments et vitamines**, le lait maternel offre également des facteurs biologiques comme : **immunoglobulines, cytokines, protéines ayant une action anti-microbienne, hormones, oligosaccharides**, qui travaillent de concert pour fortifier **l'immunité muqueuse**, façonner le **microbiote intestinal**, stimuler la **croissance staturo-pondérale** et enfin **réguler l'intervalle entre deux grossesses** chez les mères.

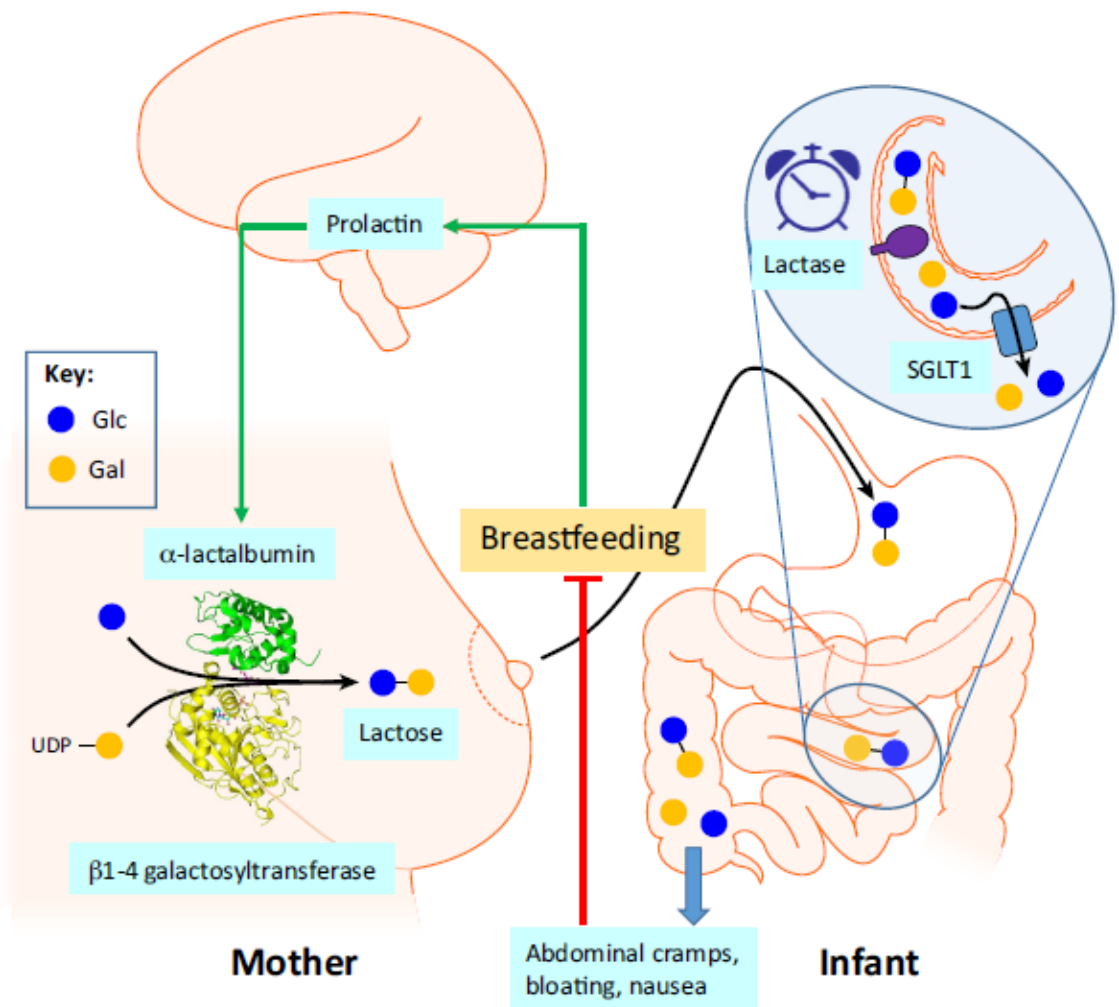
Le lait maternel est un **aliment** :

- Au début de la lactation, chaque sein produit en moyenne **450 g de lait par jour**.
- *Après 15 mois*, il peut encore atteindre *200 g de lait*, bien que cela dépende de l'intensité de l'allaitement.
- Pour compenser cette dépense énergétique supplémentaire, chaque femme doit compléter ses 2000 kcals/jour par **500 kcals/jour** de nutriments.
- Ce supplément tend à compenser les 625 kcals nécessaires pour une production journalière de 700 à 900 g de lait maternel.
- Le processus de **conversion énergétique** est efficient, allant **jusqu'à 80%** de conversion des nutriments.
- La dépense énergétique journalière, pour la production de lait maternel est **comparable à celle du cerveau**.
- La richesse structurelle et fonctionnelle du lait maternel provient de ses multiples composants : **lipidiques, protéiques, et oligosaccharidiques**.

- La composition du lait maternel **diffère largement parmi les mammifères**. *Par exemple, les mammifères marins ont un lait riche en graisses, les mammifères à croissance rapide ont un lait riche en protéines, enfin les marsupiaux et les primates ont un lait riche en hydrates de carbone.*
- Parmi les humains, **l'ethnie et l'âge des femmes allaitantes n'ont que peu d'impact sur la composition du lait maternel**. Le **stade de la lactation** est le facteur ayant le plus d'impact sur la composition du lait :
 - Le **colostrum** est riche en molécules **biologiquement actives** et en **oligosaccharides**.
 - Le **lait mature** est riche en **lipides** et en **caséines**.
- **L'alimentation de la mère n'a que peu d'influence sur la plupart des types de macronutriments**, bien que les lipides d'origine alimentaire influencent notablement la composition en acides gras du lait maternel.
- **Les lipides sont la principale source d'énergie**, couvrant *40 à 50% de l'énergie totale disponible* dans le lait maternel.
- En plus des triglycérides et du cholestérol, la fraction lipidique du colostrum inclut également des **médiateurs lipidiques** comme les **lipoxines** ($\omega 6$) et les **résolvines** ($\omega 3$) qui ont une **activité anti-inflammatoire**.
- Les protéines du lait maternel sont souvent divisées en deux catégories :
 - Les **caséines insolubles** qui forment des **micelles**.
 - Les **isolats protéiques solubles** (de petit lait), qui incluent : **protéines bioactives, IgA sécrétoires, lactoferrine, lysozyme, α -lactalbumine**.
- La fraction glucidique comprend le **lactose** (*50 à 70 g/L*) et des **oligosaccharides complexes** (*7 à 12 g/L*). *A noter que le lactose n'est retrouvé que chez les mammifères bien que ses constituants (glucose et galactose) soient fortement répandus chez les êtres vivants.*

Le lait maternel est une horloge :

- Le **lactose** est synthétisé au sein de l'**épithélium sécrétoire** de la glande mammaire en **fixant le galactose au glucose** par une *liaison β 1-4*.
- La **lactose synthase** est un dimère comprenant la **β 1-4 galactosyl-transférase** (que l'on retrouve dans l'**appareil de Golgi** de toutes les cellules) et l' **α -lactalbumine**, exprimée spécifiquement par la glande mammaire.
- En l'absence d' α -lactalbumine, la β 1-4 galactosyl-transférase n'a qu'une **faible affinité** pour le glucose en tant que récepteur et préfère lier le **galactose** ou la **N-acétyl-glucosamine**.
- L' **α -lactalbumine** augmente d'un **facteur 1000** l'affinité de la **β 1-4 galactosyl-transférase pour le glucose**.
- Pendant la grossesse, l'expression de l' α -lactalbumine est **inhibée** par de hautes concentrations de **progestérone circulante**, qui contre l'effet stimulateur de la **prolactine** (au niveau de la glande pituitaire) dont la concentration augmente fortement pendant la 2^e moitié de la grossesse.
- A l'accouchement, le taux de progestérone chute alors que la **sécrétion de soutenue de prolactine induit l'expression de l' α -lactalbumine** qui à son tour stimule la production de lait.
- En plus de son rôle de nutriment, le lactose est également utilisé comme un **accepteur de substrat pour la synthèse de nouveaux oligosaccharides**.
- Après l'ingestion, **le lactose doit être clivé** de nouveau, par la **β -galactosidase (lactase)** qui s'exprime par la bordure en brosse de la **membrane de l'intestin grêle du nourrisson**, en **glucose et galactose** pour être absorbés et utilisés comme **source d'énergie** par l'enfant allaité.



Trends in Biochemical Sciences

Figure 1. Lactose Biosynthesis and Degradation. Lactose synthase (Protein Data Bank (PDB): 1nhe [16]) is a heterodimer comprising the β1-4 galactosyltransferase B4GALT1 and α-lactalbumin. The pituitary hormone prolactin stimulates the expression of α-lactalbumin in the lactating mammary gland. In the small intestine of the suckling infant, lactose is cleaved by lactase, whose expression is age dependent. The resulting monosaccharides glucose (Glc) and galactose (Gal) are absorbed by the sodium glucose-linked transporter SGLT1. In the absence of lactase, lactose reaches the colon, where it is degraded by intestinal microbes. The increase in bacterial fermentation products causes abdominal cramps, bloating, and nausea, which leads to the cessation of breastfeeding.

- **L'expression de la lactase** est ensuite **régulée** de façon précise et **s'éteint progressivement** chez la plupart des enfants **autour de 2-3 ans**.
- La décroissance de l'activité de la lactase conduit au **passage du lactose dans le colon** où il est **métabolisé par les bactéries de la flore intestinale** qui, ainsi, libère de **l'hydrogène, du méthane, du dioxyde de carbone et des lactates**.

- Ces produits de fermentation sont la **cause de ballonnements, crampes abdominales**, et **nausées**, qui sont les symptômes typiques de **l'intolérance au lactose**.
- L'émergence de ces symptômes conduit l'enfant à rejeter le lait maternel et à se **sevrer** naturellement.
- **La maturation folliculaire ovarienne est supprimée durant la lactation** du fait du **taux élevé de prolactine** et des **faibles taux de gonadotrophines** chez les mères allaitantes. Ce phénomène prévient une nouvelle grossesse rapprochée.
- De ce fait, la répression de la lactase et la transition vers un état d'intolérance au lactose peuvent être vues comme une **horloge naturelle** régulant le sevrage et le retour à la fertilité pour la mère.
- Le système lactose-lactase a été suggéré pour être une horloge biologique contrôlant l'espacement des naissances chez l'humain.
- Bien que les humains perdent l'expression de la lactase durant la petite enfance, **environ 40%** montrent une **persistance durable** de cette enzyme. La distribution géographique de la persistance de la lactase est frappante : **Europe, Afrique de l'Ouest, Moyen-Orient, Pakistan et l'ouest de l'Inde**. La persistance de la lactase est un trait récent de l'évolution de l'espèce humaine, car la mutation dominante qui confère cette propriété semble être **apparue il y a environ 7500 ans en Europe de l'Est**.
- Une autre **mutation au niveau de la région du promoteur du gène de la lactase** a été rapportée en **Afrique de l'Ouest et en Asie**.
- L'accroissement de l'introduction du lait de vache comme **alternative au lait maternel** pour les jeunes enfants **a abaissé l'âge du sevrage** de l'allaitement maternel, qui, en rendant plus précoce le retour à la fertilité, a pu **augmenter le taux de natalité des sociétés néolithiques**.

Le lait maternel est un **fertilisant** :

- L'ingestion de lait maternel conditionne fortement la **colonisation intestinale par le microbiote**.
- Le microbiote intestinal est reconnu par de récentes études pour être un élément clé, non seulement de la **physiologie intestinale**, mais également du **métabolisme** en général, dont le rôle peut se révéler important dans la prévention de l'apparition de pathologies comme le diabète ou l'athérosclérose.
- En plus du lactose, le lait humain comprend un grand nombre **d'oligosaccharides complexes**, constitués d'au moins 3 monosaccharides, également produits au niveau de **l'épithélium sécrétant** de la glande mammaire.
- A l'inverse du lactose, **les oligosaccharides complexes ne peuvent pas être digérés par l'enfant**. Le lait maternel contient environ *200 oligosaccharides différents*, ce qui représente le nombre le plus élevé parmi les mammifères.
- Les oligosaccharides sont assemblés **autour d'un « cœur » de lactose** par des **glycosyl-transférases**.
- La production d'oligosaccharides complexes est uniquement **régulée par l'expression des glycosyl-transférases** au sein de l'épithélium mammaire, **dont l'expression génétique varie d'une mère à l'autre**, ce qui permet une grande diversité de possibilités.
- **Les mammifères manquent de la machinerie de glycosidases** nécessaires pour cliver les oligosaccharides en provenance du lait dans l'intestin.
- **Les oligosaccharides complexes gagnant alors le colon**, où ils sont consommés par des **bactéries spécifiques (bifidobactéries, bacteroides,...)**. La composition des oligosaccharides, pouvant être différente parmi les mères, influe sur la sélection des bactéries du microbiote intestinal et

pourrait contribuer à l'apparition ou la persistance de certaines pathologies intestinales chroniques.

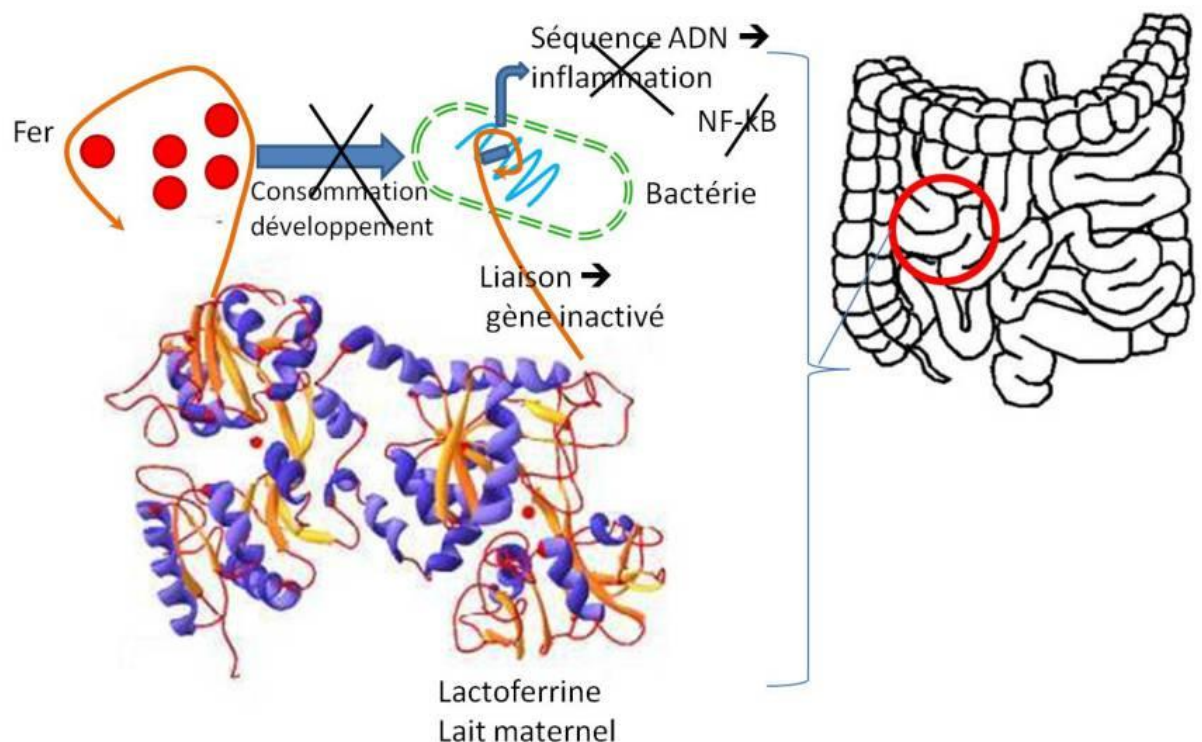
- Les **IgA sécrétoires** du lait maternel contrôlent également la sélection bactérienne du microbiote intestinal. Les **antigènes bactériens** font partie des **épitopes reconnus par les IgA maternelles**, qui façonnent la colonisation intestinale une fois qu'elles atteignent l'intestin, et **préviennent la multiplication des bactéries pathogènes coliques**.
- Les **lysozymes** et la **lactoferrine** influencent également le microbiote intestinal en **clivant les polysaccharides des membranes cellulaires** et en **chélatant le fer** respectivement.

Le lait maternel est un **parapluie** :

- Le lait maternel contient de nombreuses molécules biologiques actives comme **les immunoglobulines, les cytokines, les défensines et la lactoferrine**, qui contribuent aux **défenses immunitaires** de l'enfant.
- Certains de ces facteurs **immunomodulateurs**, comme le **facteur stimulant la colonisation macrophagique**, sont produits par les cellules épithéliales des canaux mammaires, alors que d'autres comme le **TGF β** sont produits par les leucocytes présents dans le lait maternel.
- **Ces molécules restent actives après le passage gastrique** du fait d'un **pH gastrique chez l'enfant de 4 à 5**, plus élevé que chez l'adulte (1 à 2).
- **L' α 1-antitrypsine** participe également à cette stabilité par **protection contre la protéolyse gastrique**.
- Les **immunoglobulines** étaient les premières molécules actives identifiées dans le lait maternel (1903). La plupart des immunoglobulines du lait maternel sont des **IgA**, dont la concentration s'élève à **12 g/L** dans le colostrum, alors

qu'elle est de 1 g/L dans le lait mature. Les IgA procurent une **protection directe** chez l'enfant dont le système immunitaire est immature, contre une grande variété de pathogènes, **jusqu'aux 1 mois** où le nourrisson fabrique suffisamment d'IgA.

- La **lactoferrine**, qui peut atteindre des concentrations de 1 à 3 g/L dans le lait maternel, est un autre facteur de protection immunitaire. La lactoferrine **chélate de façon efficiente le fer, réduit la prolifération de certaines bactéries** (dont le métabolisme fait intervenir le fer), et **améliore l'absorption du fer** pour l'enfant par l'intermédiaire du **récepteur ITLN-1**. La lactoferrine est clivée par la pepsine gastrique en **lactoferricine** qui agit comme **perturbateur au sein de la membrane des bactéries gram négatif**. La lactoferrine induit la **phagocytose macrophagique** et permet l'élimination de certaines bactéries.



- **L'IL-10 et le TGFβ** contribuent à la maturation de l'immunité muqueuse. Les taux de TGFβ sont **corrélés avec la production d'IgA sécrétoires**, ce qui résulte en une diminution du risque de pathologies infantiles, **incluant l'allergie**.

- D'autres études chez la souris ont montré que le **TGF β** permettait une **tolérance immunitaire aux antigènes oraux** pendant la maturation muqueuse. Une délétion ciblée de l'IL-10 chez la souris a conduit à une entéocolite spontanée sous des conditions de vie normales. A l'inverse, l'administration parentérale de l'IL-10 ou du TGF β a **prévenu l'apparition d'entéocolite** chez les souris délétères.
- En plus des cytokines, le lait maternel apporte des **facteurs d'immunoprotection passive**, comme les **lysozymes**, les **défensines**, et le **CD14 soluble**, qui aident le nourrisson à faire face aux infections. La concentration de CD14 soluble est **vingt fois plus élevée** dans le lait maternel que dans le sérum maternel.
- **L' α -lactalbumine lie le CD14 soluble** et le protège de sa dégradation au moment du passage dans l'estomac. La **perméabilité élevée** de l'intestin du nourrisson permet une **absorption efficace du CD14 soluble**, qui sensibilise le système immunitaire immature aux **bactéries gram négatif**, et contribue à **maintenir l'homéostasie intestinale** du nouveau-né.
- Les **oligosaccharides** du lait maternel participent également à **l'activité antimicrobienne**. Par exemple, les oligosaccharides de type H2 **inhibent l'adhésion de Campylobacter jejuni** à l'épithélium intestinal.
- **L' α 2-3 sialate (acide sialique) présent sur la paroi des bactéries pathogènes** comme Streptococcus sp., Haemophilus influenza, Neisseria meningitidis, Campylobacter jejuni, **active le CD11c+ intestinal**.

Le lait maternel est une **télécommande** :

- Le lait maternel **agit sur les voies métaboliques** et **soutient la croissance** de l'enfant allaité.
- Certaines hormones présentes dans le lait maternel agissent de la même façon que dans le système endocrine.
- La **leptine**, par exemple, présent dans le lait maternel, agit probablement sur le contrôle de la **satiété** et du **stockage lipidique**.
- **L'IGF-1** est probablement impliquée dans la stimulation de la **croissance**.
- L'**adiponectine** est probablement impliquée dans la **régulation de la glycémie** et de l'**oxydation des acides gras**.
- *Cependant il est difficile de faire la part de l'action des hormones présentes dans le lait maternel de celles produites de façon endogène.*
- Le **cortisol** doit certainement participer à l'**activité anti-inflammatoire** nécessaire à l'**installation du microbiote intestinal** chez le nouveau-né.

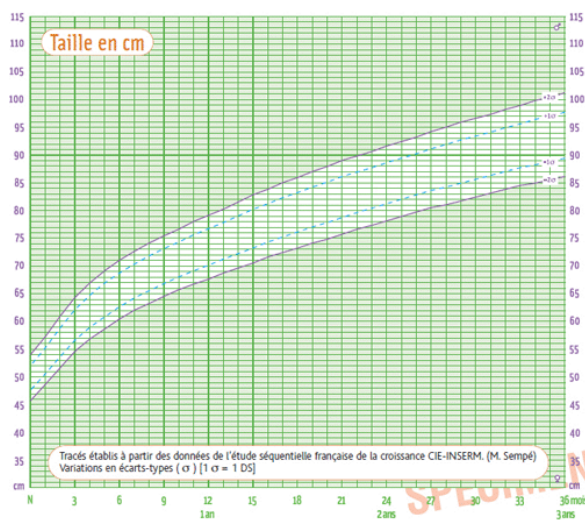
Le lait maternel est une **corbeille** :

- Le lait maternel est également le vecteur de **xénobiotiques lipophiles** qui **s'accumulent dans le tissu mammaire maternel** comme par exemple les **métaux lourds**, les **pesticides**, les **additifs artificiels** et les **perturbateurs endocriniens** (phtalates anti-androgéniques), parmi d'autres.

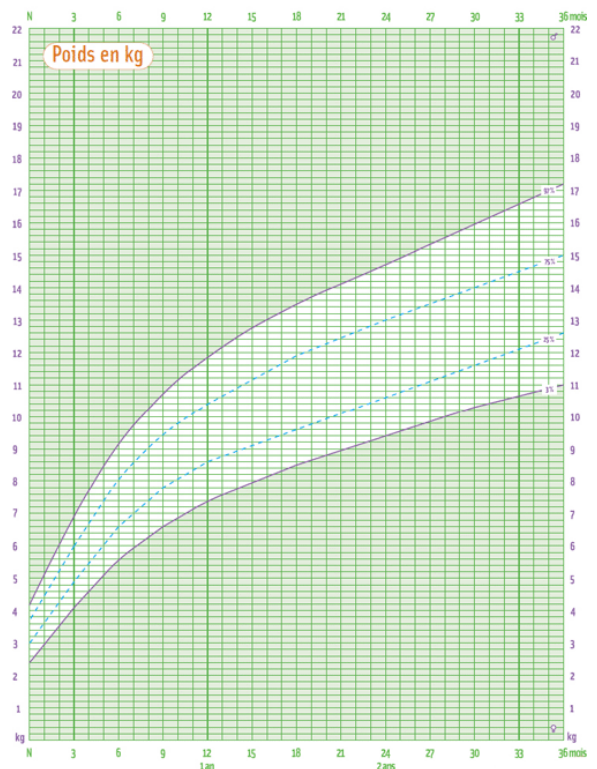
Annexe 6 : Croissance spécifique de l'enfant allaité

Les enfants nourris exclusivement au sein s'écartent sensiblement des courbes de croissance staturo-pondérales de référence au cours de leur première année de vie.

- L' « US Department of Health » a élaboré en 1977 des courbes de croissance staturo-pondérale de référence basées sur un large échantillon d'enfants dont la majorité était nourrie à partir de préparations lactées de fabrication industrielle.

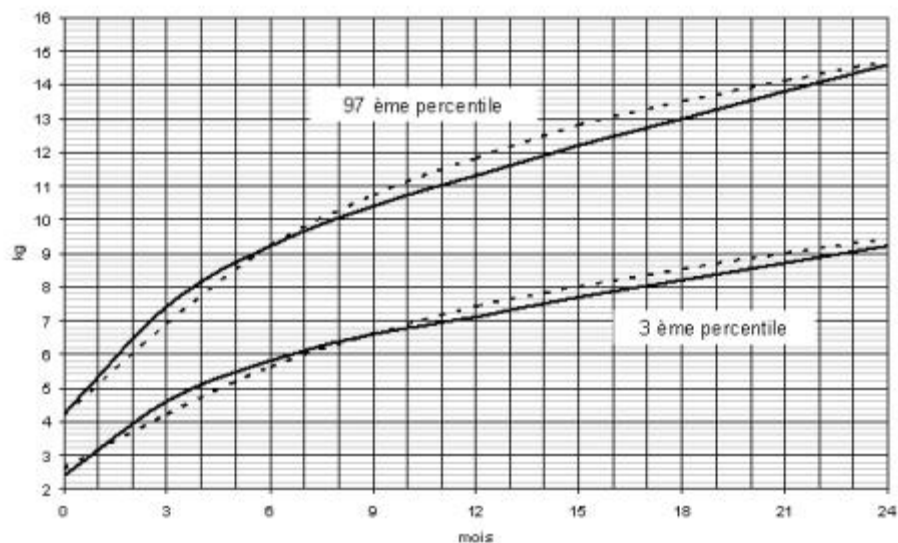
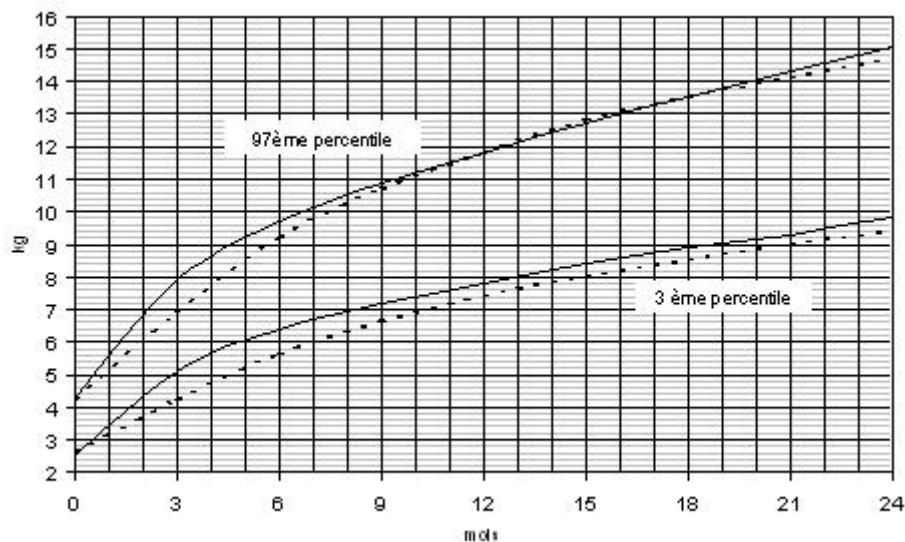


Courbes de croissance staturo-pondérales
chez l'enfant jusqu'à 3 ans



- Les enfants allaités grandissent et grossissent **plus rapidement** *au cours des 3 premiers mois de vie.*
- *A partir de 4 mois*, la croissance des enfants allaités **ralentit de façon physiologique**. Ce qui fut attribué, à tort, à la faible teneur en protéines du lait de mère.

- Entre 9 et 12 mois, alors que la croissance en taille est similaire dans les 2 groupes, **la prise de poids est indiscutablement inférieure (600g en moyenne)** chez les enfants allaités, alors qu'à cet âge, les apports protéiques de l'alimentation diversifiée sont comparables, ce qui exclut l'hypothèse mentionnée précédemment.
- Ensuite, les différences précoces de développement staturo-pondéral de la première année de vie **s'estompent pendant l'enfance** puis à l'âge adulte (165).



Comparaison des nouvelles courbes de poids de l'OMS (chez le garçon et la fille) avec celles de 1977.

- Sur la base de 17 études, Victora et ses collaborateurs (67) concluent à une légère diminution de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) chez les enfants de mère ayant bénéficié de la promotion et de l'accompagnement de l'allaitement maternel : Z-score = -0.06 (IC95% [-0.12 ; 0.00]).

Annexe 7 : Précautions et contre-indications de l'allaitement maternel

Carence martiale :

- La teneur en fer du lait maternel est **faible** (0.3 mg/L dans le lait mature).
- Elle est **indépendante** des apports en fer ou du statut martial de la mère.
- La **biodisponibilité** du fer est meilleure dans le lait maternel par rapport au lait de vache.

Chez un nourrisson né à terme, de mère non carencée, nourri exclusivement au sein, l'apport en fer est considéré comme satisfaisant jusqu'à l'âge de 6 mois.

- Domellöf et ses collaborateurs (166) en 2001 retrouvait comme **facteurs de risque de carence martiale avant l'âge de 6 mois** :
 - Etre né dans des conditions socio-économiques défavorisées
 - Avoir un faible poids de naissance
 - Etre prématuré

Allaitement maternel et infection par le VIH :

Le risque de transmission du VIH au cours de l'allaitement maternel est formellement démontré et est estimé entre 4 et 22%.

- Les **facteurs de risque indépendants** de transmission du VIH via le lait maternel sont :
 - **La durée de l'allaitement**
 - **Une virémie élevée chez la mère**
 - **Les lésions du sein (abcès, mastite, etc...)**
 - **La candidose buccale chez l'enfant**

- La baisse de la charge virale entraînée par les thérapies antirétrovirales ne permet pas de contrebalancer le risque d'infection. **Seul l'arrêt de l'allaitement peut prévenir la transmission.**
- **L'OMS recommande de conseiller aux mères séropositives pour le VIH de ne pas allaiter lorsqu'une alternative raisonnable, faisable, accessible et sûre est possible.** Dans le cas contraire, il est recommandé un allaitement maternel exclusif pendant les premiers mois, qui doit être arrêté dès que possible.

En France, la séropositivité VIH chez la mère est une contre-indication à l'allaitement maternel.

Allaitement maternel et hépatites :

- La transmission par la mère des virus responsables des hépatites via le lait maternel est **négligeable** en comparaison de la transmission liée à l'accouchement.
- Le portage du **virus de l'hépatite B (VHB)** par la mère, même en cas de répllication virale active, **n'est pas une contre-indication à l'allaitement maternel** (sous réserve d'une première injection vaccinale dès les premières heures de vie).
- **Il n'est pas prouvé que le risque de transmission du virus de l'hépatite C (VHC) par la mère soit augmenté pendant l'allaitement maternel.** Il existe un risque de transmission à l'accouchement qui dépend du statut

réplicatif de la mère. Ce risque est augmenté en cas d'infection concomitante par le VIH.

- Le virus de l'hépatite Delta est un virus défectif, qui nécessite l'infection par le virus de l'hépatite B pour se répliquer. **En cas de vaccination anti-VHB, le nourrisson est également protégé de l'infection par le virus de l'hépatite Delta.**
- **L'hépatite A** maternelle, qu'elle soit contractée au cours du 3^e trimestre de grossesse ou pendant l'allaitement, n'est pas une contre-indication à l'initiation ou à la poursuite de celui-ci. Une vaccination précoce associée à une injection d'immunoglobulines non spécifiques en prévient l'apparition dans 80 à 90% des cas.
- Les gammaglobulines sont également efficaces en cas d'infection par le **virus de l'hépatite E** (qui sévit par épidémie dans les pays tropicaux). Il ne contre-indique pas l'allaitement maternel.

Il n'existe pas d'argument pour contre-indiquer l'allaitement en cas d'infection par les virus des hépatites.

- Les **contre-indications de l'allaitement maternel** sont :
 - **Maladie cardio-vasculaire ou respiratoire sévère**
 - **Séropositivité maternelle pour le VIH**
 - **Hémopathie ou cancer en cours de traitement chez la mère**
 - **Galactosémie chez le nouveau-né**

Références :

1. Guignard R, Beck F, Richard J-B, Peretti-Watel P. Le tabagisme en France. Analyse de l'enquête Baromètre Santé 2010 [Internet]. Saint-Denis, Inpes, coll. Baromètres santé; 2013. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1513.pdf>
2. Guignard R, Beck F, Richard J-B, Lermenier A, Wilquin J-L, Nguyen-Thanh V. La consommation de tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes. janv 2015; Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1623.pdf>
3. Haute Autorité de Santé. Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. Argumentaire scientifique. [Internet]. 2013. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-01/argumentaire_scientifique-_arret_de_la_consommation_de_tabac.pdf
4. Solomon LJ, Higgins ST, Heil SH, Badger GJ, Thomas CS, Bernstein IM. Predictors of postpartum relapse to smoking. *Drug Alcohol Depend.* 8 oct 2007;90(2-3):224-7.
5. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* sept 2014;44(8):219-41.
6. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum World Health Organ Int Agency Res Cancer.* 2004;83:1-1438.
7. Spilka S, Le Nézet O, Ngantcha M, Beck F. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. *Tendances n°100.* mai 2015; Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/efxssv5.pdf>
8. Sleiman M, Gundel LA, Pankow JF, Jacob P, Singer BC, Destailats H. Formation of carcinogens indoors by surface-mediated reactions of nicotine with nitrous acid, leading to potential thirdhand smoke hazards. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 avr 2010;107(15):6576-81.
9. Doll R, Hill AB. A study of the aetiology of carcinoma of the lung. *Br Med J.* 13 déc 1952;2(4797):1271-86.
10. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 30 sept 1950;2(4682):739-48.
11. Doll R, Hill AB. The mortality of doctors in relation to their smoking habits; a preliminary report. *Br Med J.* 26 juin 1954;1(4877):1451-5.
12. Doll R, Hill AB. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking; a second report on the mortality of British doctors. *Br Med J.* 10 nov 1956;2(5001):1071-81.
13. Centers for Disease Control and Prevention (US), National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US), Office on Smoking and Health (US). How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2010 [cité 12 nov 2015]. (Publications and Reports of the Surgeon General). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53017/>
14. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics.* avr 2004;113(4 Suppl):1007-15.

15. Bush PG, Mayhew TM, Abramovich DR, Aggett PJ, Burke MD, Page KR. Maternal cigarette smoking and oxygen diffusion across the placenta. *Placenta*. nov 2000;21(8):824-33.
16. Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev*. oct 2004;80(1):31-42.
17. Slotkin TA, Seidler FJ. Mimicking maternal smoking and pharmacotherapy of preterm labor: interactions of fetal nicotine and dexamethasone on serotonin and dopamine synaptic function in adolescence and adulthood. *Brain Res Bull*. 29 avr 2010;82(1-2):124-34.
18. Gold AB, Keller AB, Perry DC. Prenatal exposure of rats to nicotine causes persistent alterations of nicotinic cholinergic receptors. *Brain Res*. 23 janv 2009;1250:88-100.
19. Slotkin TA, Seidler FJ, Qiao D, Aldridge JE, Tate CA, Cousins MM, et al. Effects of prenatal nicotine exposure on primate brain development and attempted amelioration with supplemental choline or vitamin C: neurotransmitter receptors, cell signaling and cell development biomarkers in fetal brain regions of rhesus monkeys. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. janv 2005;30(1):129-44.
20. Lv J, Mao C, Zhu L, Zhang H, Pengpeng H, Xu F, et al. The effect of prenatal nicotine on expression of nicotine receptor subunits in the fetal brain. *Neurotoxicology*. juill 2008;29(4):722-6.
21. Feng Y, Caiping M, Li C, Can R, Feichao X, Li Z, et al. Fetal and offspring arrhythmia following exposure to nicotine during pregnancy. *J Appl Toxicol JAT*. janv 2010;30(1):53-8.
22. Fu XW, Lindstrom J, Spindel ER. Nicotine activates and up-regulates nicotinic acetylcholine receptors in bronchial epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. juill 2009;41(1):93-9.
23. Bassi JA, Rosso P, Moessinger AC, Blanc WA, James LS. Fetal growth retardation due to maternal tobacco smoke exposure in the rat. *Pediatr Res*. févr 1984;18(2):127-30.
24. Fleming P, Blair PS. Sudden Infant Death Syndrome and parental smoking. *Early Hum Dev*. nov 2007;83(11):721-5.
25. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med Tokyo Jpn*. mai 2013;15(3):115-21.
26. Machaalani R, Say M, Waters KA. Effects of cigarette smoke exposure on nicotinic acetylcholine receptor subunits $\alpha 7$ and $\beta 2$ in the sudden infant death syndrome (SIDS) brainstem. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 déc 2011;257(3):396-404.
27. Slotkin TA, Seidler FJ, Spindel ER. Prenatal nicotine exposure in rhesus monkeys compromises development of brainstem and cardiac monoamine pathways involved in perinatal adaptation and sudden infant death syndrome: amelioration by vitamin C. *Neurotoxicol Teratol*. juin 2011;33(3):431-4.
28. Dejmek J, Solansk y I, Podrazilová K, Srám RJ. The exposure of nonsmoking and smoking mothers to environmental tobacco smoke during different gestational phases and fetal growth. *Environ Health Perspect*. juin 2002;110(6):601-6.
29. Sexton M, Hebel JR. A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA*. 17 févr 1984;251(7):911-5.

30. Flamant C, Gascoin G. [Short-term outcome and small for gestational age newborn management]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2013;42(8):985-95.
31. Gascoin G, Flamant C. [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* déc 2013;42(8):911-20.
32. Gale CR, Walton S, Martyn CN. Foetal and postnatal head growth and risk of cognitive decline in old age. *Brain J Neurol.* oct 2003;126(Pt 10):2273-8.
33. Lange N, Froimowitz MP, Bigler ED, Lainhart JE, Brain Development Cooperative Group. Associations between IQ, total and regional brain volumes, and demography in a large normative sample of healthy children and adolescents. *Dev Neuropsychol.* 2010;35(3):296-317.
34. Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Hum Dev.* 19 juill 1996;45(3):245-55.
35. Eppolito AK, Bachus SE, McDonald CG, Meador-Woodruff JH, Smith RF. Late emerging effects of prenatal and early postnatal nicotine exposure on the cholinergic system and anxiety-like behavior. *Neurotoxicol Teratol.* juin 2010;32(3):336-45.
36. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics.* avr 2004;113(4 Suppl):1007-15.
37. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax.* janv 1998;53(1):50-6.
38. Jones LL, Hashim A, McKeever T, Cook DG, Britton J, Leonardi-Bee J. Parental and household smoking and the increased risk of bronchitis, bronchiolitis and other lower respiratory infections in infancy: systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2011;12:5.
39. Carlsen K-H, Carlsen KCL. Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children. *Paediatr Respir Rev.* mars 2008;9(1):11-19-20.
40. Stocks J, Dezateux C. The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirol Carlton Vic.* sept 2003;8(3):266-85.
41. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax.* oct 1998;53(10):884-93.
42. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 6. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax.* mars 1998;53(3):204-12.
43. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics.* avr 2012;129(4):735-44.
44. Strachan DP, Carey IM. Home environment and severe asthma in adolescence: a population based case-control study. *BMJ.* 21 oct 1995;311(7012):1053-6.
45. Landau LI. Parental smoking: asthma and wheezing illnesses in infants and children. *Paediatr Respir Rev.* sept 2001;2(3):202-6.
46. Li Y-F, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest.* avr 2005;127(4):1232-41.

47. Rehan VK, Liu J, Sakurai R, Torday JS. Perinatal nicotine-induced transgenerational asthma. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 oct 2013;305(7):L501-507.
48. Metzger MJ, Halperin AC, Manhart LE, Hawes SE. Association of maternal smoking during pregnancy with infant hospitalization and mortality due to infectious diseases. *Pediatr Infect Dis J*. janv 2013;32(1):e1-7.
49. Macaubas C, de Klerk NH, Holt BJ, Wee C, Kendall G, Firth M, et al. Association between antenatal cytokine production and the development of atopy and asthma at age 6 years. *Lancet Lond Engl*. 11 oct 2003;362(9391):1192-7.
50. Tommasi S, Zheng A, Yoon J-I, Li AX, Wu X, Besaratinia A. Whole DNA methylome profiling in mice exposed to secondhand smoke. *Epigenetics*. nov 2012;7(11):1302-14.
51. Guerrero-Preston R, Goldman LR, Brebi-Mieville P, Ili-Gangas C, Lebron C, Witter FR, et al. Global DNA hypomethylation is associated with in utero exposure to cotinine and perfluorinated alkyl compounds. *Epigenetics*. 16 août 2010;5(6):539-46.
52. Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Richer L, Veillette S, et al. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 5 oct 2010;153B(7):1350-4.
53. Boffetta P, Trédaniel J, Greco A. Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis. *Environ Health Perspect*. janv 2000;108(1):73-82.
54. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE, Wiley TL, Nondahl DM, Tweed TS. Cigarette smoking and hearing loss: the epidemiology of hearing loss study. *JAMA*. 3 juin 1998;279(21):1715-9.
55. Roizen NJ. Nongenetic causes of hearing loss. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev*. 2003;9(2):120-7.
56. Weitzman M, Govil N, Liu YH, Lalwani AK. Maternal prenatal smoking and hearing loss among adolescents. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg*. juill 2013;139(7):669-77.
57. Aligne CA, Moss ME, Auinger P, Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking. *JAMA*. 12 mars 2003;289(10):1258-64.
58. Hanioka T, Ojima M, Tanaka K, Yamamoto M. Does secondhand smoke affect the development of dental caries in children? A systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. mai 2011;8(5):1503-19.
59. Alaswad B, Toubas PL, Grunow JE. Environmental tobacco smoke exposure and gastroesophageal reflux in infants with apparent life-threatening events. *J Okla State Med Assoc*. juill 1996;89(7):233-7.
60. Monajemzadeh M, Haghi-Ashtiani M-T, Soleymani R, Shams S, Taleb S, Motamed F, et al. Is There any Association Between Passive Smoking and Esophagitis in Pediatrics? *Iran J Pediatr*. avr 2013;23(2):194-8.
61. Shabib SM, Cutz E, Sherman PM. Passive smoking is a risk factor for esophagitis in children. *J Pediatr*. sept 1995;127(3):435-7.
62. Wielkoszyński T, Kalita B, Paluch M, Opara M, Pluszczyk M, Obuchowicz A, et al. [The assessment of urinary nicotine metabolites concentration in children and teenagers with oesophagitis]. *Przegląd Lek*. 2006;63(10):911-3.

63. Raum E, Küpper-Nybelen J, Lamerz A, Hebebrand J, Herpertz-Dahlmann B, Brenner H. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6. *Obes Silver Spring Md.* déc 2011;19(12):2411-7.
64. Wells JCK. The thrifty phenotype as an adaptive maternal effect. *Biol Rev Camb Philos Soc.* févr 2007;82(1):143-72.
65. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *BMJ.* 8 avr 2000;320(7240):967-71.
66. Société Française de Pédiatrie. Allaitement maternel. Les bénéfices pour la santé de l'enfant et de sa mère. Paris : ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, coll. Synthèses du Programme national nutrition santé, février 2005 : 67 p. En ligne : <http://www.sante.gouv.fr/htm/pointsur/nutrition/allaitement.pdf> [dernière consultation le 04/06/09].
67. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet Lond Engl.* 30 janv 2016;387(10017):475-90.
68. OMS. 54^{ème} Assemblée mondiale de la Santé. La nutrition chez le nourrisson et le jeune enfant. WHA 54.2, 18 Mai 2001. <http://www.illfrance.org/Textes-officiels-et-legislatifs/Resolution-de-l-AMS-54.2.htm>.
69. Blondel B, Kermarrec M. Enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003. Paris: Inserm-Drees-DGS; 2011. 132 p. http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf.
70. Kersuzan C, Gojard S, Tichit C, Thierry X, Wagner S, Nicklaus S, et al. Prévalence de l'allaitement à la maternité selon les caractéristiques des parents et les conditions de l'accouchement. Résultats de l'Enquête Elfe maternité, France métropolitaine, 2011 // Breastfeeding prevalence in maternity wards according to parents and delivery characteristics. Results from the ELFE Survey in maternity units, mainland France, 2011. *Bull Epidémiol Hebd.* 10 juill 2014;(27):440-9.
71. Branger B, Cebron M, Picherot G, de Cornulier M. [Factors influencing the duration of breast feeding. A study of 150 women]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* mai 1998;5(5):489-96.
72. Wagner S, Kersuzan C, Gojard S, Tichit C, Nicklaus S, Geay B, et al. Durée de l'allaitement en France selon les caractéristiques des parents et de la naissance. Résultats de l'étude longitudinale française Elfe, 2011. *Bull Epidémiol Hebd.* 2015;(29):522-32. http://www.invs.sante.fr/beh/2015/29/2015_29_1.html.
73. Sankar MJ, Sinha B, Chowdhury R, Bhandari N, Taneja S, Martines J, et al. Optimal breastfeeding practices and infant and child mortality: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. déc 2015;104(467):3-13.
74. Effect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. WHO Collaborative Study Team on the Role of Breastfeeding on the Prevention of Infant Mortality. *Lancet Lond Engl.* 5 févr 2000;355(9202):451-5.
75. Ip S, Chung M, Raman G, Chew P, Magula N, DeVine D, et al. Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries. *Evid Report Technology Assess.* avr 2007;(153):1-186.

76. Scariati PD, Grummer-Strawn LM, Fein SB. A longitudinal analysis of infant morbidity and the extent of breastfeeding in the United States. *Pediatrics*. juin 1997;99(6):E5.
77. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Sevkovskaya Z, Dzikovich I, Collet J-P, et al. Infant growth and health outcomes associated with 3 compared with 6 mo of exclusive breastfeeding. *Am J Clin Nutr*. août 2003;78(2):291-5.
78. Bachrach VRG, Schwarz E, Bachrach LR. Breastfeeding and the risk of hospitalization for respiratory disease in infancy: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. mars 2003;157(3):237-43.
79. Oddy WH, Sly PD, de Klerk NH, Landau LI, Kendall GE, Holt PG, et al. Breast feeding and respiratory morbidity in infancy: a birth cohort study. *Arch Dis Child*. mars 2003;88(3):224-8.
80. Lönnerdal B. Nutritional and physiologic significance of human milk proteins. *Am J Clin Nutr*. juin 2003;77(6):1537S-1543S.
81. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol*. oct 2001;45(4):520-7.
82. Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr*. août 2001;139(2):261-6.
83. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. mars 2001;56(3):192-7.
84. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Taylor DR, Flannery EM, Cowan JO, et al. Long-term relation between breastfeeding and development of atopy and asthma in children and young adults: a longitudinal study. *Lancet Lond Engl*. 21 sept 2002;360(9337):901-7.
85. Sears MR, Greene JM, Willan AR, Wiecek EM, Taylor DR, Flannery EM, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med*. 9 oct 2003;349(15):1414-22.
86. Kramer MS. Maternal antigen avoidance during lactation for preventing atopic disease in infants of women at high risk. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000132.
87. Strauss R. Breast milk and childhood obesity: the Czechs weigh in. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. août 2003;37(2):210-1.
88. von Kries R, Koletzko B, Sauerwald T, von Mutius E, Barnert D, Grunert V, et al. Breast feeding and obesity: cross sectional study. *BMJ*. 17 juill 1999;319(7203):147-50.
89. Bergmann KE, Bergmann RL, Von Kries R, Böhm O, Richter R, Dudenhausen JW, et al. Early determinants of childhood overweight and adiposity in a birth cohort study: role of breast-feeding. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. févr 2003;27(2):162-72.
90. Armstrong J, Reilly JJ, Child Health Information Team. Breastfeeding and lowering the risk of childhood obesity. *Lancet Lond Engl*. 8 juin 2002;359(9322):2003-4.
91. Grummer-Strawn LM, Mei Z, Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. Does breastfeeding protect against pediatric overweight? Analysis of longitudinal data from the Centers for Disease Control and Prevention Pediatric Nutrition Surveillance System. *Pediatrics*. févr 2004;113(2):e81-86.

92. Kramer MS, Guo T, Platt RW, Shapiro S, Collet J-P, Chalmers B, et al. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics*. août 2002;110(2 Pt 1):343-7.
93. Lucas A, Boyes S, Bloom SR, Aynsley-Green A. Metabolic and endocrine responses to a milk feed in six-day-old term infants: differences between breast and cow's milk formula feeding. *Acta Paediatr Scand*. mars 1981;70(2):195-200.
94. Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Akrouit M, Bellisle F. Influence of macronutrients on adiposity development: a follow up study of nutrition and growth from 10 months to 8 years of age. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes*. août 1995;19(8):573-8.
95. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. *Br J Clin Pharmacol*. juill 1984;18(1):9-15.
96. Mascola MA, Van Vunakis H, Tager IB, Speizer FE, Hanrahan JP. Exposure of young infants to environmental tobacco smoke: breast-feeding among smoking mothers. *Am J Public Health*. juin 1998;88(6):893-6.
97. Schulte-Hobein B, Schwartz-Bickenbach D, Abt S, Plum C, Nau H. Cigarette smoke exposure and development of infants throughout the first year of life: influence of passive smoking and nursing on cotinine levels in breast milk and infant's urine. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. juill 1992;81(6-7):550-7.
98. Primo CC, Ruela PBF, Brotto LD de A, Garcia TR, Lima E de F. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr Orgão Of Soc Pediatr São Paulo*. sept 2013;31(3):392-7.
99. Einarson A, Riordan S. Smoking in pregnancy and lactation: a review of risks and cessation strategies. *Eur J Clin Pharmacol*. avr 2009;65(4):325-30.
100. Zanieri L, Galvan P, Checchini L, Cincinelli A, Lepri L, Donzelli GP, et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in human milk from Italian women: influence of cigarette smoking and residential area. *Chemosphere*. avr 2007;67(7):1265-74.
101. Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab*. janv 2004;89(1):181-7.
102. Matheson I, Rivrud GN. The effect of smoking on lactation and infantile colic. *JAMA*. 6 janv 1989;261(1):42-3.
103. Hopkinson JM, Schanler RJ, Fraley JK, Garza C. Milk production by mothers of premature infants: influence of cigarette smoking. *Pediatrics*. déc 1992;90(6):934-8.
104. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Martysiak-Żurowska D, Krzykowski G, Zagierski M, Kamińska B. Maternal smoking modulates fatty acid profile of breast milk. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2013;102(8):e353-359.
105. Bachour P, Yafawi R, Jaber F, Choueiri E, Abdel-Razzak Z. Effects of smoking, mother's age, body mass index, and parity number on lipid, protein, and secretory immunoglobulin A concentrations of human milk. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. juin 2012;7(3):179-88.
106. Zagierski M, Szlagatys-Sidorkiewicz A, Jankowska A, Krzykowski G, Korzon M, Kaminska B. Maternal smoking decreases antioxidative status of human breast milk. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. août 2012;32(8):593-7.

107. Lepage M, Dumas L, Renaud L. [Fight against tobacco and promote breastfeeding: a distinctive challenge]. *Santé Publique Vandoeuve-Lès-Nancy* Fr. déc 2005;17(4):637-47.
108. Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health*. févr 2001;91(2):304-7.
109. Salanave B, de Launay C, Boudet-Berquier J, Castetbon K. Durée de l'allaitement maternel en France (Épifane 2012-2013) // Breastfeeding duration in France (Epifane 2012-2013). *Bull Epidémiol Hebd*. (27):450-7.
110. Nguyen D, Berlin I. Allaitement maternel chez les femmes fumeuses : connaissances actuelles. [Internet]. 2012. Disponible sur: http://societe-francaise-de-tabacologie.com/misesaupoint/SFT_allaitement_tabac.pdf
111. Nafstad P, Jaakkola JJ, Hagen JA, Botten G, Kongerud J. Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur Respir J*. déc 1996;9(12):2623-9.
112. Nafstad P, Jaakkola JJ k. Breast-feeding, passive smoking, and asthma and wheeze in children. *J Allergy Clin Immunol*. oct 2003;112(4):807-808-809.
113. Woodward A, Douglas RM, Graham NM, Miles H. Acute respiratory illness in Adelaide children: breast feeding modifies the effect of passive smoking. *J Epidemiol Community Health*. sept 1990;44(3):224-30.
114. Chatzimichael A, Tsalkidis A, Cassimos D, Gardikis S, Tripsianis G, Deftereios S, et al. The role of breastfeeding and passive smoking on the development of severe bronchiolitis in infants. *Minerva Pediatr*. juin 2007;59(3):199-206.
115. Chulada PC, Arbes SJ, Dunson D, Zeldin DC. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol*. févr 2003;111(2):328-36.
116. Oddy WH, Holt PG, Sly PD, Read AW, Landau LI, Stanley FJ, et al. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study. *BMJ*. 25 sept 1999;319(7213):815-9.
117. Reijneveld SA, Brugman E, Hirasing RA. Infantile colic: maternal smoking as potential risk factor. *Arch Dis Child*. oct 2000;83(4):302-3.
118. Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. Can breast feeding modify the adverse effects of smoking during pregnancy on the child's cognitive development? *J Epidemiol Community Health*. juin 2003;57(6):403-4.
119. Little RE, Lambert MD, Worthington-Roberts B, Ervin CH. Maternal smoking during lactation: relation to infant size at one year of age. *Am J Epidemiol*. 15 sept 1994;140(6):544-54.
120. Mennella JA, Yourshaw LM, Morgan LK. Breastfeeding and smoking: short-term effects on infant feeding and sleep. *Pediatrics*. sept 2007;120(3):497-502.
121. Ozokutan BH, Ozkan KU, Sari I, Inanç F, Güldür ME, Kiliç M. Effects of maternal nicotine exposure during lactation on breast-fed rat pups. *Biol Neonate*. 2005;88(2):113-7.
122. Bruin JE, Kellenberger LD, Gerstein HC, Morrison KM, Holloway AC. Fetal and neonatal nicotine exposure and postnatal glucose homeostasis: identifying critical windows of exposure. *J Endocrinol*. juill 2007;194(1):171-8.

123. Oliveira E, Moura EG, Santos-Silva AP, Fagundes ATS, Rios AS, Abreu-Villaça Y, et al. Short- and long-term effects of maternal nicotine exposure during lactation on body adiposity, lipid profile, and thyroid function of rat offspring. *J Endocrinol.* sept 2009;202(3):397-405.
124. Zhou S, Rosenthal DG, Sherman S, Zelikoff J, Gordon T, Weitzman M. Physical, behavioral, and cognitive effects of prenatal tobacco and postnatal secondhand smoke exposure. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* sept 2014;44(8):219-41.
125. Wilson KM, Pier JC, Wesgate SC, Cohen JM, Blumkin AK. Secondhand tobacco smoke exposure and severity of influenza in hospitalized children. *J Pediatr.* janv 2013;162(1):16-21.
126. Report of Carcinogens. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2005.
127. Patrick DL, Cheadle A, Thompson DC, Diehr P, Koepsell T, Kinne S. The validity of self-reported smoking: a review and meta-analysis. *Am J Public Health.* juill 1994;84(7):1086-93.
128. Ostrea EM, Knapp DK, Romero A, Montes M, Ostrea AR. Meconium analysis to assess fetal exposure to nicotine by active and passive maternal smoking. *J Pediatr.* mars 1994;124(3):471-6.
129. Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers. *J Pediatr.* nov 1985;107(5):816-20.
130. Wessler I, Kirkpatrick CJ, Racké K. Non-neuronal acetylcholine, a locally acting molecule, widely distributed in biological systems: expression and function in humans. *Pharmacol Ther.* janv 1998;77(1):59-79.
131. McFarland BJ, Seidler FJ, Slotkin TA. Inhibition of DNA synthesis in neonatal rat brain regions caused by acute nicotine administration. *Brain Res Dev Brain Res.* 22 févr 1991;58(2):223-9.
132. Richardson SA, Tizabi Y. Hyperactivity in the offspring of nicotine-treated rats: role of the mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic pathways. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 1994;47(2):331-7.
133. Slotkin TA, Pinkerton KE, Seidler FJ. Perinatal environmental tobacco smoke exposure in rhesus monkeys: critical periods and regional selectivity for effects on brain cell development and lipid peroxidation. *Environ Health Perspect.* janv 2006;114(1):34-9.
134. Twardella D, Bolte G, Fromme H, Wildner M, von Kries R, GME Study Group. Exposure to secondhand tobacco smoke and child behaviour - results from a cross-sectional study among preschool children in Bavaria. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. janv 2010;99(1):106-11.
135. Gatzke-Kopp LM, Beauchaine TP. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev.* déc 2007;38(4):255-69.
136. Fried PA, Makin JE. Neonatal behavioural correlates of prenatal exposure to marihuana, cigarettes and alcohol in a low risk population. *Neurotoxicol Teratol.* févr 1987;9(1):1-7.
137. Stene-Larsen K, Borge AIH, Vollrath ME. Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: results from a population-based prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* mars 2009;48(3):283-9.
138. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Cornelius MD. Effects of prenatal tobacco exposure on preschoolers' behavior. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* juin 2000;21(3):180-8.

139. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics*. sept 1992;90(3):342-9.
140. Rückinger S, Rzehak P, Chen C-M, Sausenthaler S, Koletzko S, Bauer C-P, et al. Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old children: results from the GINI-plus prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect*. janv 2010;118(1):150-4.
141. Weitzman M, Byrd RS, Aligne CA, Moss M. The effects of tobacco exposure on children's behavioral and cognitive functioning: implications for clinical and public health policy and future research. *Neurotoxicol Teratol*. juin 2002;24(3):397-406.
142. Wakschlag LS, Pickett KE, Kasza KE, Loeber R. Is prenatal smoking associated with a developmental pattern of conduct problems in young boys? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. avr 2006;45(4):461-7.
143. Maughan B, Taylor A, Caspi A, Moffitt TE. Prenatal smoking and early childhood conduct problems: testing genetic and environmental explanations of the association. *Arch Gen Psychiatry*. août 2004;61(8):836-43.
144. Denson R, Nanson JL, McWatters MA. Hyperkinesis and maternal smoking. *Can Psychiatr Assoc J*. avr 1975;20(3):183-7.
145. Langley K, Holmans PA, van den Bree MBM, Thapar A. Effects of low birth weight, maternal smoking in pregnancy and social class on the phenotypic manifestation of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry*. 2007;7:26.
146. Thapar A, Fowler T, Rice F, Scourfield J, van den Bree M, Thomas H, et al. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry*. nov 2003;160(11):1985-9.
147. Braun JM, Kahn RS, Froehlich T, Auinger P, Lanphear BP. Exposures to environmental toxicants and attention deficit hyperactivity disorder in U.S. children. *Environ Health Perspect*. déc 2006;114(12):1904-9.
148. Froehlich TE, Lanphear BP, Auinger P, Hornung R, Epstein JN, Braun J, et al. Association of tobacco and lead exposures with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. déc 2009;124(6):e1054-1063.
149. Kahn RS, Khoury J, Nichols WC, Lanphear BP. Role of dopamine transporter genotype and maternal prenatal smoking in childhood hyperactive-impulsive, inattentive, and oppositional behaviors. *J Pediatr*. juill 2003;143(1):104-10.
150. Altink ME, Rommelse NNJ, Slaats-Willemse DIE, Vázquez AA, Franke B, Buschgens CJM, et al. The dopamine receptor D4 7-repeat allele influences neurocognitive functioning, but this effect is moderated by age and ADHD status: an exploratory study. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. avr 2012;13(4):293-305.
151. Kafouri S, Leonard G, Perron M, Richer L, Séguin JR, Veillette S, et al. Maternal cigarette smoking during pregnancy and cognitive performance in adolescence. *Int J Epidemiol*. févr 2009;38(1):158-72.
152. Breslau N, Paneth N, Lucia VC, Paneth-Pollak R. Maternal smoking during pregnancy and offspring IQ. *Int J Epidemiol*. oct 2005;34(5):1047-53.

153. Lundberg F, Cnattingius S, D'Onofrio B, Altman D, Lambe M, Hultman C, et al. Maternal smoking during pregnancy and intellectual performance in young adult Swedish male offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2010;24(1):79-87.
154. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA, Reinisch JM. A dose-response relationship between maternal smoking during late pregnancy and adult intelligence in male offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2005;19(1):4-11.
155. O'Callaghan FV, Al Mamun A, O'Callaghan M, Alati R, Williams GM, Najman JM. Is smoking in pregnancy an independent predictor of academic difficulties at 14 years of age? A birth cohort study. *Early Hum Dev.* févr 2010;86(2):71-6.
156. Montgomery-Downs HE, Gozal D. Snore-associated sleep fragmentation in infancy: mental development effects and contribution of secondhand cigarette smoke exposure. *Pediatrics.* mars 2006;117(3):e496-502.
157. Stone KC, LaGasse LL, Lester BM, Shankaran S, Bada HS, Bauer CR, et al. Sleep problems in children with prenatal substance exposure: the Maternal Lifestyle study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* mai 2010;164(5):452-6.
158. Byrd RS, Weitzman ML. Predictors of early grade retention among children in the United States. *Pediatrics.* mars 1994;93(3):481-7.
159. Hamosh M. Bioactive factors in human milk. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):69-86.
160. Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis. The transition from pregnancy to lactation. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):35-52.
161. Picciano MF. Nutrient composition of human milk. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):53-67.
162. Heird WC. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr Clin North Am.* févr 2001;48(1):173-88.
163. Kunz C, Rudloff S, Baier W, Klein N, Strobel S. Oligosaccharides in human milk: structural, functional, and metabolic aspects. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:699-722.
164. Hennet T, Borsig L. Breastfed at Tiffany's. *Trends Biochem Sci.* 17 mars 2016;
165. Hediger ML, Overpeck MD, Ruan WJ, Troendle JF. Early infant feeding and growth status of US-born infants and children aged 4-71 mo: analyses from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr.* juill 2000;72(1):159-67.
166. Domellöf M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL, Lönnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr.* mai 2001;138(5):679-87.