



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**2018**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement le

17 AVRIL 2018

sur un sujet dédié à :

**LE TABAGISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE,**

Enquête réalisée auprès de 179 femmes enceintes.

pour obtenir

**LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par Océane Dutoyat

Née le 07 Août 1991 à Woippy

**Membres du Jury**

Président :

Monsieur Luc FERRARI

Docteur en pharmacie  
Professeur des Universités  
Faculté de Pharmacie de Nancy

Directeur de thèse :

Madame Anne MAHEUT-BOSSER

Docteur en médecine  
Professeur associé  
Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Madame Nathalie WIRTH

Docteur en médecine

Madame Pascale MICHAS

Sage-femme

Monsieur Thomas KASSAB

Docteur en pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2017-2018**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen/Directrice des études**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Présidente, Brigitte LEININGER-MULLER

Vice-Présidente, Alexandrine LAMBERT

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Présidente, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsables de la filière Officine**

Caroline PERRIN-SARRADO

Julien GRAVOULET

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsables de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

Marie SOCHA

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

Raphaël DUVAL

**Responsable Pharma Plus ENSGSI**

Igor CLAROT

**Responsable de la Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue**

Béatrice FAIVRE

**et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément**

François DUPUIS

**des maîtres de stage**

**Responsable ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Alain NICOLAS

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POCHON  
Anne ROVEL  
Gabriel TROCKLE  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU  
Colette ZINUTTI

**ENSEIGNANTS**

Section CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie, Biologie cellulaire
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Loïc REPPÉL	82	Biothérapie
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique

Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Reine EL OMAR	86	Physiologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
<b>PROFESSEUR ASSOCIE</b>		
Julien GRAVOULET	86	Pharmacie clinique
Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie

#### **PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

#### \*Disciplines du Conseil National des Universités :

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

## SERMENT DES APOTHICAIRES

**Je** jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

**D'**honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI  
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES  
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

*À notre président du jury et directeur de thèse*

**Monsieur Luc FERRARI,**

*Docteur en pharmacie, professeur de toxicologie à la faculté de Pharmacie de Nancy*

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse et pour avoir dirigé ce travail, pour votre disponibilité et pour la justesse de vos corrections, pour les enseignements que vous m'avez apportés.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de ma haute considération.

*À notre co-directrice de thèse,*

**Madame Anne MAHEUT-BOSSER,**

*Docteur en médecine, Professeur associé*

Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour votre disponibilité sans faille, pour la pertinence de vos conseils et de vos corrections.

Pour votre gentillesse, vos encouragements, votre générosité, votre humanité que j'ai pu ressentir à chacun de nos entretiens et pour les enseignements et les connaissances que vous m'avez apporté durant mes études.

Veillez trouver ici le témoignage de mes remerciements les plus sincères et de ma plus vive reconnaissance.

*Aux membres du jury,*

**Madame Nathalie WIRTH,**

*Docteur en médecine, Unité de coordination de Tabacologie*

Pour ce grand honneur que vous m'avez accordé en acceptant de juger ce travail. Soyez assuré de ma sincère gratitude et de ma profonde reconnaissance.

**Madame Pascale MICHAS,**

*Sage-femme*

Pour m'avoir fait le grand plaisir de participer à ce jury de thèse, pour m'avoir permis de réaliser mon enquête au sein de votre cabinet, pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Veillez-trouver ici le témoignage de mes remerciements les plus sincères.

**Monsieur Thomas KASSAB,**

*Docteur en pharmacie*

Pour me faire l'immense joie de juger mon travail, pour tes relectures et tes conseils avisés, pour ton amitié.

Je t'adresse mes remerciements les plus sincères pour l'intérêt que tu as porté à ce travail et ton accompagnement constant.



**Madame Coumba NDIAYE**

*Maître de conférences en Épidémiologie et Santé publique à la faculté de pharmacie de Nancy*

Pour votre aide si précieuse, pour votre disponibilité, vos conseils et votre gentillesse.

Je vous prie d'accepter mes sincères remerciements.

*À ma famille,*

**À mes parents,**

À toi papa pour ces longues heures passées à mes côtés tout au long de mes études, pour m'avoir toujours accompagné et encouragé, pour être un père formidable qui arrive à résoudre tous nos problèmes,

À toi maman, pour ton soutien, ta gentillesse, ta motivation, ta tendresse, tes mots doux au bout du fil tous les soirs, pour m'avoir toujours soutenu dans mes choix,

Pour votre amour inconditionnel, pour votre bienveillance depuis tant d'années, pour votre soutien indéfectible, pour tout ce que vous m'avez apporté depuis ma naissance, pour m'avoir donné les moyens d'atteindre mes objectifs, pour m'avoir permis d'avancer sereinement tout au long de mes études et de devenir ce que je suis.

Je vous dois tout, Je vous aime.

**À ma sœur Jessika,**

Tu as toujours été présente depuis le début et fière de moi. Je te remercie pour ton soutien et ton amour, pour nos beaux moments partagés et ceux qui restent à venir. À ma sœur, à mon sang.

**À mon cher et tendre, Anthony,**

Pour ta gentillesse, pour ton amour, pour tout ce que tu m'apportes au quotidien et surtout pour m'avoir supportée durant toutes ces heures de travail et de stress !

Pour nos projets à venir. Je t'aime

**À ma nièce, ma filleule, Maëlyne**

Ton sourire, tes petites joues, tes petites dents, tes petites mains, tes petits pieds : tout me fait craquer. Tu es mon plus beau cadeau, mon plus beau trésor. Je t'aime.

**À mes grands-parents**

À ma grand-mère, mamie Gisèle, pour ton amour, ton soutien, ta gentillesse. Pour avoir toujours été aussi fière de moi. Je t'aime tant.

À mon grand-père, papi Guy, parti trop tôt, ta présence nous manque tellement. Je te dédie cette thèse.

À ma grand-mère, mamie Anna, ton regard, ta voix, tes caresses, ton amour, ta gentillesse, ta présence à nos côtés me manque terriblement. Je t'aime et je ne cesserai de t'aimer. Je te dédie cette thèse.

À mon grand-père, papi Vincent, que je n'ai pas connu et pour qui j'ai tant d'amour.

**À mon cousin Vianney,** pour ton soutien, tes encouragements, tes relectures et tes précieux conseils (et surtout pour cette longue après-midi passée en cette veille d'impression). Je t'en suis très reconnaissante.

**À toute ma famille, oncles, tantes, cousins, cousines et à mon beau-frère Fred,**

**À ma belle-famille, beaux-parents et à Lina**

Merci pour votre soutien, votre présence et vos encouragements.

*À mes amis,*

**À mes sœurs de cœur, Laura, Gaëlle et Claire**

Ça y est !! On y est !! LA FIN !! À tous nos moments partagés, à nos vacances inoubliables, nos folles soirées, nos moments chronométrés, la tête dans les cahiers, le chignon et les lunettes !! Et pour votre question « *Mais quand est-ce que tu auras fini ? Tu la passes quand cette thèse ?* » Eh bien, vous le savez maintenant ! Vous êtes bien plus que des amies. J'ai tant de chance de vous avoir, je vous aime toutes les trois.

**À mes précieux amis Justine, Pierre, Claire, Laura, Anaïs, Marie**

À tous nos moments partagés et tous ceux qui restent à venir. À nos soirées post-exam, nos soirées endiablées. Ce petit groupe que j'aime tant, en qui j'ai tellement confiance, mes compagnons de Fac. Que ces moments ne cessent jamais. Vous êtes bien plus que des amis. Puisse notre amitié durer éternellement.

**À mes plus belles rencontres sur les bancs de la Fac,**

Élise, pour ta gentillesse, ta générosité, ton aide, pour tous nos moments partagés ensemble, nos fous rires, nos week-ends, ton amitié, ta bienveillance,

Victoria, pour toutes nos journées et soirées à réviser rue des Dom ! À nos pleurs, à nos rires. Nos angoisses et nos joies. Nos discussions sans fin. Tu es devenue bien plus qu'une camarade de Fac, une amie, une confidente.

Vous faites partie de mes plus belles rencontres, votre présence et votre amitié me sont très chers.

**À Lina, Jordan, Éric, J-H, Thibaut, Guillaume, Claire, Alix, Nelly et tous les autres,**

Vous êtes tous dans mon cœur.

*À tous mes collègues,*

**À mes anciens collègues devenus amis : Jean-Philippe, Céline, Magalie, Valérie, Alexia**

**À la pharmacie de la Salle** pour m'avoir accueilli durant mon stage de 6ème année,

**À la pharmacie du Port de France et toutes mes anciennes collègues** que j'aime tant,

**À la pharmacie de la Dermoÿse, à monsieur et madame Chanal,**

Je vous remercie pour votre présence à mes côtés.

**À la maternité régionale de Nancy, aux sages-femmes libérales** pour avoir accepté la réalisation de l'enquête.

*Et à mes petits choux,*

**Jenna, Cannelle et Bounty**

Car les animaux peuvent apaiser par leur simple présence.

*À tous les autres, trop nombreux que je ne peux pas citer.*

# TABLE DES MATIÈRES

<b>TABLE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>13</b>
<b>TABLE DES ANNEXES.....</b>	<b>15</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>16</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>17</b>
<b>PARTIE I : DONNÉES GÉNÉRALES .....</b>	<b>18</b>
1. HISTOIRE DU TABAC.....	19
1.1. <i>À la découverte du tabac</i> .....	19
1.2. <i>Les femmes et le tabac</i> .....	20
1.3. <i>Tabac et nocivité</i> .....	21
1.4. <i>La plante et sa culture</i> .....	21
2. ÉPIDEMIOLOGIE DU TABAGISME.....	22
2.1. <i>Tabac et polyconsommation</i> .....	23
2.2. <i>Les femmes enceintes et le tabac</i> .....	24
2.3. <i>Attirer en masse, la priorité des industriels</i> .....	24
2.4. <i>La législation anti-tabac en France (25–27)</i> .....	25
3. COMPOSITION D'UNE CIGARETTE ET DE SA FUMÉE.....	28
3.1. <i>La fumée de cigarette</i> .....	28
3.2. <i>Les constituants de la fumée de cigarette</i> .....	29
3.3. <i>Les trois courants de fumée</i> .....	32
4. CONSÉQUENCES SOMATIQUES DU TABAGISME.....	33
4.1. <i>Les principales pathologies liées au tabagisme</i> .....	33
➤ Pathologies cancéreuses.....	33
➤ Pathologies respiratoires.....	33
➤ Pathologies cardiovasculaires.....	34
4.2. <i>Effet du tabagisme sur la fertilité</i> .....	34
➤ Tabac et fertilité féminine.....	34
➤ Tabac et fertilité masculine.....	35
➤ Tabac et procréation médicalement assistée (PMA).....	35
4.3. <i>Le tabagisme passif</i> .....	36
4.4. <i>Tabagisme et interactions médicamenteuses</i> .....	37
5. DÉPENDANCE TABAGIQUE.....	37
5.1. <i>La nicotine : l'acteur principal de la dépendance</i> .....	38
➤ Pharmacocinétique.....	38
➤ Actions pharmacologiques de la nicotine.....	40
5.2. <i>Les trois formes de dépendance</i> .....	42
➤ Dépendance physique.....	42
➤ Dépendance psychologique.....	43
➤ Dépendance comportementale.....	44
6. LES MARQUEURS DU TABAGISME : ÉVALUATION DE L'IMPRÉGNATION TABAGIQUE.....	44
6.1. <i>Les marqueurs spécifiques</i> .....	44
➤ La nicotine.....	44

➤ La cotinine .....	45
6.2. <i>Les marqueurs non spécifiques</i> .....	45
➤ Le monoxyde de carbone .....	45
➤ Thiocyanates .....	46
➤ Cadmium .....	46
➤ Anabasine et Anatabine .....	46
7. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU SEVRAGE TABAGIQUE.....	47
7.1. <i>Dépister le tabagisme : le conseil minimal</i> .....	47
7.2. <i>Évaluation initiale</i> .....	48
➤ Évaluer les co-consommations.....	48
➤ Évaluer les comorbidités anxieuses ou dépressives .....	48
➤ Évaluer la dépendance .....	49
➤ Évaluer la motivation à l'arrêt .....	50
7.3. <i>Entretien motivationnel</i> .....	52
7.4. <i>La Thérapie Cognitive-Comportementale</i> .....	52
7.5. <i>Le traitement nicotinique de substitution</i> .....	53
➤ Les différentes formes galéniques des TNS .....	53
➤ Mode d'action .....	56
➤ Posologie et durée du traitement .....	57
➤ Mode de délivrance.....	58
7.6. <i>Les traitements de seconde intention</i> .....	60
➤ La varénicline (Champix ®) .....	60
➤ Le chlorhydrate de bupropion (Zyban ®).....	61
7.7. <i>Les traitements alternatifs</i> .....	62
➤ Homéopathie.....	62
➤ Phytothérapie.....	63
➤ Aromathérapie .....	65
➤ Les méthodes non-médicamenteuses.....	65
7.8. <i>La cigarette électronique</i> .....	65
7.9. <i>Thérapeutiques à venir</i> .....	67
<b>PARTIE II : LE TABAGISME ET LA GROSSESSE .....</b>	<b>69</b>
1. GROSSESSE ET USAGES DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES.....	70
2. LE TABAC ET LA GROSSESSE : RISQUES DU TABAGISME GRAVIDIQUE.....	72
2.1. <i>Conséquences du tabagisme sur l'évolution de la grossesse</i> .....	72
➤ Avortement spontané .....	72
➤ Grossesses extra-utérines .....	73
➤ Hématome rétro-placentaire ou <i>placenta abruptio</i> .....	73
➤ Placenta inséré bas ou <i>placenta praevia</i> .....	74
➤ Accouchement prématuré .....	74
➤ Tabagisme et pré-éclampsie (63) .....	74
➤ Infections bucco-dentaires .....	75
➤ Effets gynéco-urologiques.....	76
2.2. <i>Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal</i> .....	76
➤ Hypoxie fœtale.....	76
➤ Retard de croissance intra-utérin .....	77
➤ Altération du développement cérébral.....	78
➤ Malformations congénitales.....	78
➤ Mort <i>in utero</i> (81).....	78
➤ Mort subite du nourrisson .....	79
➤ Eczéma du nourrisson (dermatite atopique).....	79
2.3. <i>Risques tardifs</i> .....	80

2.4.	<i>Conséquences du tabagisme passif</i> .....	80
3.	SEVRAGE TABAGIQUE ET GROSSESSE.....	80
3.1.	<i>Dépistage du tabagisme avant et pendant la grossesse</i> .....	81
3.2.	<i>Prise en charge du tabagisme avant et pendant la grossesse</i> .....	81
	➤ Bilan pré-thérapeutique.....	81
	➤ La prise en charge psychologique et/ou comportementale.....	85
	➤ La prise en charge pharmacologique.....	86
	➤ Grossesse et cigarette électronique.....	87
3.3.	<i>AIDE AU SEVRAGE TABAGIQUE APRÈS L'ACCOUCHEMENT</i> .....	88
	➤ Allaitement.....	88
	➤ Prévention de la rechute en post-partum .....	88
4.	LE ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE .....	89
<b>PARTIE III : ENQUÊTE .....</b>		<b>91</b>
1.	OBJECTIF .....	92
2.	MATÉRIEL ET MÉTHODE .....	92
3.	PRÉSENTATION DU QUESTIONNAIRE .....	93
4.	RÉSULTATS.....	93
4.1.	<i>Présentation générale de la population étudiée (n=179)</i> .....	94
4.2.	<i>Femmes enceintes fumeuses</i> .....	98
4.3.	<i>Femmes enceintes non-fumeuses lors de l'étude, mais anciennes fumeuses</i> .....	107
4.4.	<i>Femmes enceintes non-fumeuses avant et pendant la grossesse</i> .....	112
5.	DISCUSSION .....	114
6.	LIMITES DE L'ETUDE.....	118
<b>CONCLUSION.....</b>		<b>119</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>		<b>120</b>
<b>ANNEXE .....</b>		<b>134</b>

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : exemple de publicité pour des marques de cigarettes dans les années 1950 .....	20
Figure 2 : publicités pour les nouvelles cigarettes avec filtre en 1952.....	21
Figure 3 : proportions de fumeurs quotidiens de tabac, suivant l'âge et le sexe (en %) en 2014 (14)..	22
Figure 4 : polyconsommations régulières d'alcool, de tabac et de cannabis en France suivant l'âge et le sexe parmi les 18-64ans (en %) en 2014 (14).....	23
Figure 5 : polyconsommation régulière du tabac, alcool et cannabis chez les adolescents (19).....	24
Figure 6 : ancien paquet de cigarettes « slim » (gauche) désormais interdit et nouvelle présentation du paquet neutre (droite) (29).....	26
Figure 7 : évolution des ventes de tabac et de cigarettes depuis 1990 (32).....	27
Figure 8 : composition d'une cigarette (6).....	28
Figure 9 : principe du fumage normalisé des cigarettes selon norme ISO 3308 (6) .....	29
Figure 10 : les principaux constituants de la fumée d'une cigarette (39) .....	32
Figure 11 : taux de nicotémie d'un fumeur au cours de la journée (pour une consommation d'une cigarette par heure pendant 16 heures)(67).....	39
Figure 12 : les principales voies de métabolisation de la nicotine (67).....	40
Figure 13 : représentation schématique du cerveau et de la zone de récompense (70).....	41
Figure 14 : les mécanismes courant à la prise d'une cigarette (68) .....	42
Figure 15 : les récepteurs nicotiques chez le fumeur et le non-fumeur (44) .....	43
Figure 16 : modèle en spirale des différentes étapes de changement de comportement au cours d'une dépendance de Prochaska et DiClemente (86) .....	51
Figure 17 : échelle analogique d'évaluation de la motivation mis à disposition par l'HAS (80).....	52
Figure 18 : représentation schématique comparant les taux de nicotémie après consommation d'une cigarette et après utilisation des différentes formes galéniques de substituts (68,91) .....	57
Figure 19 : sevrage tabagique: le parcours du patient qui souhaite arrêter de fumer (83) .....	60
Figure 20 : dysmorphie faciale caractéristique du SAF (174).....	84
Figure 21 : représentation du statut tabagique des femmes enceintes interrogées (%) .....	94
Figure 22 : âge des femmes enceintes suivant le profil tabagique .....	95
Figure 23 : situation familiale des femmes enceintes interrogées selon le profil tabagique .....	95
Figure 24 : niveau d'étude des femmes enceintes selon le profil tabagique (%) .....	96
Figure 25 : pourcentage de femmes enceintes qui fument au premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse (%) .....	98
Figure 27 : pourcentage de FE fumeuses qui déclarent avoir diminué leur consommation quotidienne de cigarettes (%) .....	100
Figure 28 : consommation quotidienne de cigarettes avant la grossesse déclarée par les FE fumeuses (%).....	101
Figure 29 : consommation quotidienne de cigarettes pendant la grossesse déclarée par les FE fumeuses (%).....	101
Figure 31 : répartition en pourcentage des femmes enceintes qui souhaitent ou non arrêter de fumer (%).....	104
Figure 32 : représentation du tabagisme passif parmi les femmes enceintes fumeuses interrogées (%) .....	106
Figure 33 : profil tabagique du conjoint parmi les femmes enceintes fumeuses (%).....	107
Figure 34 : âge de début du tabagisme chez les femmes enceintes « anciennes fumeuses » .....	108

Figure 35 : représentation des différentes motivations qui ont poussé les FE à arrêter de fumer (%)	108
Figure 36 : les différents moyens utilisés par les FE anciennes fumeuses pour arrêter de fumer (%)	109
Figure 37 : représentation du tabagisme passif parmi les FE anciennes fumeuses interrogées (%)....	110
Figure 38 : pourcentage de femmes enceintes anciennes fumeuses qui ont un conjoint fumeur et non-fumeur (%).....	111
Figure 39 : représentation du tabagisme passif parmi les femmes enceintes non-fumeuses interrogées (%).....	112
Figure 40 : pourcentage de femmes enceintes non-fumeuses qui ont un conjoint fumeur et non-fumeur (%).....	113
Figure 41 : représentation du tabagisme passif chez les FE fumeuse, anciennes fumeuses et non-fumeuses (%).....	115
Figure 42 : présence d'un conjoint fumeur parmi les fumeuses, les anciennes fumeuses et les non-fumeuses (%) (p-value <0,001) .....	116
Tableau I : principales complications liées au tabagisme actif (43).....	36
Tableau II : interactions entre tabagisme et traitements médicamenteux (49) .....	37
Tableau III : présentation des patchs transdermiques nicotiques (89) .....	54
Tableau IV : synthèse des différentes formes orales de TNS (89) .....	55
Tableau V : signes de sous-dosage et de surdosage à la nicotine (89) .....	58
Tableau VI : principales souches homéopathiques ayant une action sur le tabagisme (43).....	63
Tableau VII : principales plantes utilisées dans le sevrage tabagique (43).....	64
Tableau VIII : consommation de tabac, cannabis, cocaïne ou héroïne par la femme enceinte durant la grossesse et ses conséquences possibles (123).....	70
Tableau IX : mesure du taux de CO expiré par les femmes enceintes et caractéristiques néonatales (168) .....	82
Tableau X : réponses reçues à la question « quelle(s) aide(s) souhaiteriez-vous recevoir pour diminuer ou arrêter votre consommation ? » (%) .....	105

# TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1: questionnaire DETC (Diminuer, Entourage, Trop, Cannabis)(203).....	134
ANNEXE 2: questionnaire DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool)(81).....	134
ANNEXE 3 : échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)(81) .....	135
ANNEXE 4: fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac .....	136
ANNEXE 5 : présentation du questionnaire .....	137



# LISTE DES ABRÉVIATIONS

<b>ADN :</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>AOMI :</b>	Artériopathies Oblitérantes des Membres Inférieurs
<b>AVC :</b>	Accident Vasculaire Cérébrale
<b>BMA :</b>	British medical association
<b>BPCO:</b>	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
<b>CAGE :</b>	Cut, Annoyed, Guilty, Eye-opener
<b>CE:</b>	Cigarette électronique
<b>CIM :</b>	Classification internationale des maladies
<b>CO:</b>	Monoxyde de carbone
<b>CSP :</b>	Catégorie socio-professionnelle
<b>DETA :</b>	Diminuer, Entourage, Trop, Alcool
<b>DETC:</b>	Diminuer, Entourage, Trop, Cannabis
<b>GEU:</b>	Grossesse extra-utérine
<b>HAS:</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HDL:</b>	High Density Lipoproteins
<b>HPST:</b>	Hôpital Patient Santé Territoire
<b>IMAO:</b>	Inhibiteur de monoamine oxydase
<b>IUE:</b>	Incontinence Urinaire d'Effort
<b>LDL:</b>	Low Density Lipoproteins
<b>MAT:</b>	Maternité
<b>MCLA :</b>	Malformations congénitales liées à l'alcool
<b>N:</b>	Azote
<b>NO:</b>	Monoxyde d'azote
<b>NO2:</b>	Dioxyde d'azote
<b>OFDT:</b>	Observatoire français des drogues et des toxicomanies
<b>OMS :</b>	Organisation mondiale de la santé
<b>PPM:</b>	Partie par million
<b>RCIU:</b>	Retard de croissance intra-utérin
<b>SAF:</b>	Syndrome d'Alcoolisation Fœtale
<b>SL :</b>	Sage-femme libérale
<b>TNDLA :</b>	Troubles neuro-développementaux à l'alcool
<b>TNS :</b>	Traitement Nicotinique de Substitution

# INTRODUCTION

La France est le deuxième pays d'Europe où la prévalence des femmes enceintes qui fument pendant toute leur grossesse est la plus élevée (1,2). Bien que la diminution de la prévalence du tabagisme chez les femmes enceintes ait été observée dans de nombreux pays occidentaux, elle est loin d'égaliser les 12 % fixé comme objectif par *Healthy People* en 2020 aux Etats-Unis (3). En 2010, le rapport Européen sur la santé périnatale estime que de nombreux pays européens ont une incidence supérieure à 10 % concernant les femmes qui fument pendant toute leur grossesse avec des valeurs allant de 5 % en Lituanie à 22 % en France.

Plusieurs mesures importantes ont été mises en place ces dernières années dans le cadre de la santé publique afin d'améliorer le dispositif de prévention français dont l'augmentation des prix du tabac qui s'installe progressivement. Mais l'avancée du tabagisme féminin reste préoccupante et on estime qu'environ 20 à 30 % des femmes continuent de fumer au cours de leur grossesse, soit près d'un tiers. L'initiation se fait de plus en plus tôt, dès le début de l'adolescence et la dépendance s'installe progressivement rendant le sevrage de plus en plus difficile. Cette émergence demeure plus que jamais un problème majeur de santé publique tant les conséquences de la consommation sont importantes et sévères. Chez la femme enceinte, le tabagisme peut être source de problèmes à la fois obstétricaux et néonataux. Ainsi, il augmente le risque d'avortements spontanés, de grossesses extra-utérines, il peut entraîner un retard de croissance intra-utérin ou encore être responsable de morts fœtales *in utero*.

De plus, la grossesse chez une femme consommant une ou plusieurs substances psychoactives constitue une grossesse à risque. Bien qu'une majorité des femmes cesse leurs consommations au stade de la préconception ou durant le premier trimestre de la grossesse, nombreuses sont celles qui continuent à fumer et l'échec du sevrage tabagique est souvent vécu dans la culpabilité ou la solitude. Nul professionnel de santé ne peut rester insensible et passif face à ce fléau et il est alors important d'associer tolérance et respect pour aborder au mieux ce sujet. C'est avec cet état d'esprit que ce travail a été réfléchi et réalisé.

La première partie de ce travail est consacrée à une analyse de la revue littéraire. Nous étudierons le tabac dans sa généralité, les risques et sa prise en soin actuelle avant d'aborder spécifiquement sa consommation chez la femme enceinte avec ses enjeux et conséquences obstétricales et néonatales. Nous aborderons la prévention du syndrome de sevrage qui peut être très nocif pour la grossesse par l'amélioration de la prise en charge du tabagisme gravidique.

Enfin, nous présenterons les résultats d'une enquête réalisée auprès des femmes enceintes à la maternité régionale de Nancy, en Lorraine, ainsi que dans différents cabinets de sages-femmes, concernant l'exposition au tabagisme actif ou passif. L'intérêt de cette étude permet d'analyser au mieux les raisons de la poursuite du tabagisme pendant la grossesse, le profil des femmes enceintes fumeuses et l'exposition au tabagisme passif afin de mieux appréhender les attentes et d'établir des propositions susceptibles d'améliorer les pratiques dans ce domaine.

# PARTIE I : DONNÉES GÉNÉRALES

*Revue de la littérature*

# 1. HISTOIRE DU TABAC

Originaire d'Amérique centrale et d'Amérique du sud, la plante est cultivée dans le monde entier pour ses feuilles riches en nicotine essentielles à la préparation du tabac manufacturé.

## 1.1. À la découverte du tabac

Durant l'Antiquité, alors que le tabac n'était pas encore connu en Europe, les Grecs et les Romains fumaient la pipe avec des feuilles roulées provenant de diverses plantes comme le poirier ou l'eucalyptus, les Gaulois et les Germains préféraient le chanvre. Depuis plus de 3 000 ans, le tabac est consommé par les Amérindiens sous forme de chique (tabac mâché) ou fumé sous forme de pipe.

À cette époque, le tabac était considéré comme véritable remède pour soigner et soulager de nombreuses infections. Les Mayas l'utilisaient notamment :

- sous forme de fumée pour soulager l'asthme,
- sous forme locale pour calmer les démangeaisons de piqûres d'insectes,
- sous forme de tisane pour diminuer les troubles digestifs, la fièvre, les convulsions et les affections nerveuses urinaires.

Au Nord de l'Amérique, le tabac servait de remède pour les maux d'oreilles ou encore de cataplasme pour apaiser les brûlures et soigner les coupures.

Les Tupinemba du Brésil, tribu guerrière d'Amazonie réputées pour leur cannibalisme, l'utilisaient pour « éclaircir l'intelligence » et pour répandre la joie chez ses consommateurs.

Mais il était avant tout considéré comme élément culturel de nombreux rites traditionnels et spirituels. Faisant office d'offrande, les Amérindiens utilisaient la pipe comme moyen de communication avec les esprits. La fumée qui s'en dégageait était le lien qui unissait la personne d'ici-bas aux esprits de l'au-delà (4,5).

En 1492, lors de sa première expédition en Amérique, Christophe Colomb aborde l'île de Cuba et découvre une plante sous forme d'un tube roulé nommée « petum » que les Indiens fumaient par la bouche ou par le nez. Lors de son second voyage, il découvre la « chique » consistant à mélanger le tabac à de la chaux avant de le mâcher lentement. À l'issue de ses deux voyages, il décida d'importer cette plante en Europe pour l'offrir à la cour d'Espagne et à celle du Portugal en guise de remerciement pour le financement de son voyage.

En 1518, le médecin personnel de Philippe II d'Espagne recommande la plante comme médicament universel. Elle commence alors rapidement à être cultivée à l'intérieur des jardins de certaines abbayes dans l'espoir de lui trouver davantage vertus thérapeutiques.

En 1556, le Père Thévet revenant de son voyage en Brésil, apporta les graines de la plante et les planta dans son jardin d'Angoulême. Ainsi débuta la première culture du tabac en France. En 1560, Jean Nicot ambassadeur de France au Portugal, croyant à l'effet curatif de la plante, envoie de la poudre à la Reine Catherine de Médicis et préconise aux médecins de lui en administrer ainsi qu'à son fils aîné François II, roi de France, qui tous deux souffraient de fortes migraines (6). C'est un réel succès, le tabac devient « l'herbe à la Reine » et la vente est exclusivement réservée sous forme de poudre aux apothicaires pour soulager les maux. La plante est alors nommée *Nicotiana tabacum* en l'honneur de Jean Nicot. On sait aujourd'hui que le tabac ne possède aucun effet antimigraineux, la réussite thérapeutique pouvait qu'être liée au psychisme et un effet placebo.

Fort de son succès médicinal, Richelieu créa en 1629 le premier impôt sur le tabac et une

réglementation du marché en cédant sa vente exclusive aux apothicaires. En 1681, Jean-Baptiste Colbert attribue au Roi le monopole de la fabrication et de la vente du tabac (7).

Les feuilles de tabac commencent à être consommées sous forme de chique ou de tabac à pipe. C'est en 1811 que Napoléon établit le monopole de l'État français sur le tabac. En 1830, la fabrication industrielle de cigarette apparaît. Fumer est un signe de richesse et donc réservé aux aristocrates.

Au début de la Première Guerre Mondiale, la cigarette manufacturée gagne en popularité et touche peu à peu toutes les classes de la société. Le tabac est alors totalement banalisé et fait même partie de la ration journalière des soldats. On estime une nette augmentation des ventes de cigarettes passant de 3,8 milliards en 1913 à 10 milliards en 1918 (8).

La consommation a réellement explosé après la seconde Guerre Mondiale avec l'essor de la publicité et le développement des grandes compagnies de tabac. Les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, dentistes ou pharmaciens, tous participent à cette émergence et en font de la publicité (figure 1). L'industrie du tabac n'hésite pas à investir des sommes considérables dans la publicité.

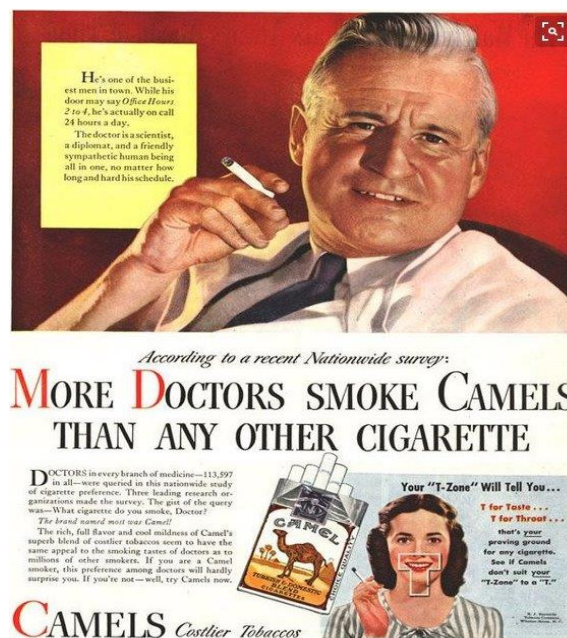


Figure 1 : exemple de publicité pour des marques de cigarettes dans les années 1950

## 1.2. Les femmes et le tabac

Au milieu du XXe siècle, la cigarette devient un symbole de modernité adopté par les célébrités et la population féminine. À cette époque, une femme qui fume marque son appartenance à une classe sociale privilégiée, issue d'un milieu aristocratique. Véritable symbole d'élégance et de luxe, la cigarette devient un attribut de la femme libre, émancipée et sensuelle. La cigarette exalte la féminité et n'est alors plus réservée aux hommes.

### 1.3. Tabac et nocivité

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, les premières observations des médecins sur les méfaits du tabac ont été réalisées. En 1809, la nicotine fut isolée puis identifiée par Louis Nicolas Vauquelin, alors Professeur de chimie à l'École de Médecine de Paris (5).

Mais il faudra attendre le milieu du XX<sup>e</sup> siècle pour que les premières études scientifiques prouvent la toxicité du tabac. En 1950, Richard Doll, médecin épidémiologiste, publie « *Smoking and carcinoma of the lung* » où il met en évidence le lien entre tabagisme et cancer du poumon. La nocivité du tabac est alors mise à jour (9).

Mais les industrielles redoublent d'inventivité pour contrer cette nocivité. C'est alors qu'en 1952, les premières cigarettes avec filtres apparaissent laissant l'illusion d'un danger contrôlé et inexistant (figure 2).



Figure 2 : publicités pour les nouvelles cigarettes avec filtre en 1952

Face à la médiatisation par les scientifiques des effets néfastes du tabac, l'industrie décide de se défendre par des campagnes de « contre-information ». Alors, en 1954 ils publient dans plusieurs périodiques, et notamment le *New York Times*, de nombreux articles pour réfuter la nocivité du tabac et s'engagent à créer un organisme de recherche « *Tobacco Institute Research* » contrôlée par l'industrie du tabac elle-même (7).

La convention du 21 mai 2003 entrée en vigueur le 27 février 2005 interdit la publicité du tabac (7).

### 1.4. La plante et sa culture

*Nicotiana tabacum* ou tabac commun est une plante herbacée, robuste de la famille des Solanacées qui peut atteindre la taille de 1,50 m et jusqu'à plus de 2,50 m pour certaines espèces. Elle possède une forte tige qui se ramifie à son extrémité distale et porte de grandes et larges feuilles à position alternée et le plus souvent sessiles. Les feuilles de forme ovale ont une odeur légèrement âcre qui rappelle la présence de nicotine (7).

Les fleurs sont vertes, jaunes, blanches ou rosacées, possèdent un long tube évasé en entonnoir surplombant le calice de petite taille. La corolle est pourvue de cinq lobes ovales atteignant 5 cm de long. Le fruit est formé de capsules ovoïdes et renferme de petites graines.

Il existe une soixantaine d'espèces de tabac mais 90 % du tabac cultivé provient de la variété *Nicotiana tabacum* (le reste provient de la variété *Nicotiana rustica*). Le taux en nicotine varie selon les espèces ; il est d'environ 1 à 3 % pour le tabac commun et atteint 9 % pour *Nicotiana rustica*. La culture de la plante nécessite un sol riche en humus et une température ambiante de 27 °C (7).

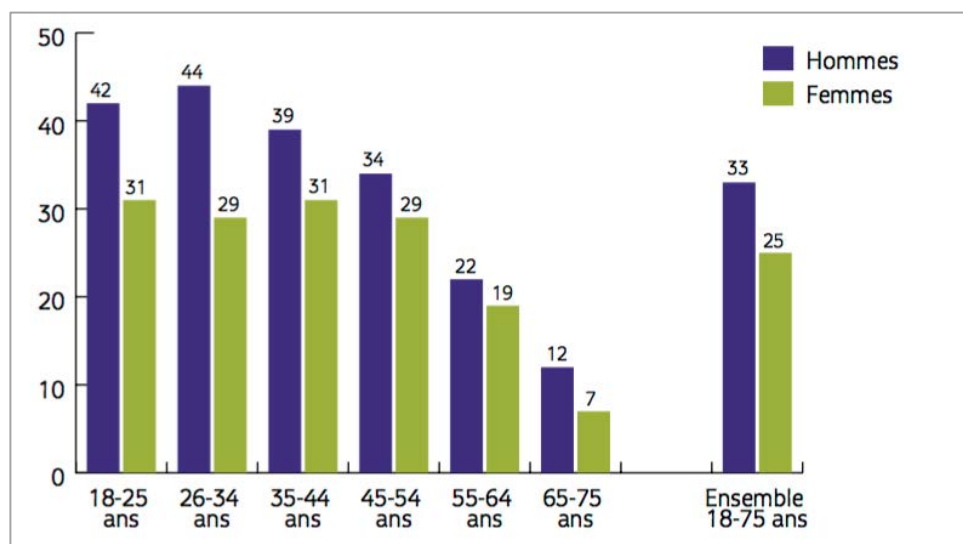
## 2. ÉPIDEMIOLOGIE DU TABAGISME

Chaque année dans le monde, le tabagisme tue près de 6 millions de personnes avec 5 millions de fumeurs et 600 000 non-fumeurs exposé au tabagisme passif (10).

En France, la consommation tabagique représente la première cause de mortalité évitable. Il est responsable d'environ 73 000 décès par an avec 47 000 cancers dont 28 000 cancers du poumon (11). Le taux de mortalité par cancer, toutes localisations confondues, est multiplié par deux chez le fumeur et par quatre chez le gros fumeur (12).

Après plusieurs décennies de baisse, la prévalence du tabagisme chez les personnes âgées de 15 à 75 ans augmente entre 2005 et 2010 passant de 31 % à 34 % de fumeurs quotidiens. Cette prévalence apparaît stable entre 2010 et 2016 (13).

En 2016, le nombre d'hommes qui ont déclaré fumer quotidiennement reste inchangé depuis 2010 (32,4 % en 2010 et 32,1 % en 2016) alors qu'elle apparaît en légère baisse chez les femmes (26 % en 2010 et 25,5 % en 2016) (13).



**Figure 3 : proportions de fumeurs quotidiens de tabac, suivant l'âge et le sexe (en %) en 2014 (14)**

Selon les classes d'âge, l'évolution de fumeur entre 2010 et 2014 reste assez différenciée. Comme le montre la figure 3, il existe un écart non négligeable (13 points) entre les hommes et les femmes âgés de 18 à 34 ans qui ont déclaré fumer quotidiennement : les femmes sont moins nombreuses à fumer que les hommes. Cette différence s'explique probablement par les grossesses et la présence d'enfants

en bas âge au sein des foyers poussant à abandonner, au moins temporairement, le tabagisme chez la femme (figure 3) (14).

Les inégalités sociales en matière de tabagisme, renforcées entre 2000 et 2010 se maintiennent en 2014. Les ouvriers restent les plus nombreux à fumer quotidiennement (38 %) contre une baisse chez les employés (de 31 % à 29 %) catégorie majoritairement féminine. Les cadres et professions intellectuelles supérieures présente une prévalence du tabagisme plus faible en comparaison aux autres catégories professionnelles (19 %) (15).

Chez les jeunes, l'usage quotidien de tabac concerne 32 % des adolescents. Parmi eux, 33 % sont des garçons et 32 % des filles (16).

Enfin, le nombre moyen de cigarettes fumées quotidiennement par les fumeurs réguliers est de 13,5 en 2014, nettement en baisse par rapport en 2005 où ce nombre était de 15,3 cigarettes parmi les 18-75 ans (17).

## 2.1. Tabac et polyconsommation

En 1991, Friedmann G-D met en évidence une corrélation significative dans l'association alcool-tabac (18) : c'est la polyconsommation.

La polyconsommation se définit comme étant la consommation régulière d'au moins deux des trois produits que sont l'alcool, le tabac et le cannabis et n'implique pas que ces usages aient eu lieu en même temps. Dans la population générale en France, la consommation récidivée de plusieurs substances psychoactives (alcool, tabac ou cannabis) concerne 9,0 % des sujets âgés de 18 à 64 ans (figure 4). L'association principale de produits concerne l'alcool et le tabac avec 6,2 % de la population. Force est de constater une disparité des sexes : la polyconsommation concerne davantage les hommes que les femmes (13,9 % contre 4,3 %) (figure 4) (14).



Figure 4 : polyconsommations régulières d'alcool, de tabac et de cannabis en France suivant l'âge et le sexe parmi les 18-64ans (en %) en 2014 (14)



Les jeunes sont aussi très touchés par cette polyconsommation. En 2014, elle concerne 12,8 % des adolescents avec 17,1 % des garçons et 8,4 % des filles de 17 ans. L'association tabac et cannabis est la plus répandue chez les jeunes (5,0 %) devant de peu celui des usages réguliers de tabac et d'alcool (4,5 %) (figure 5).

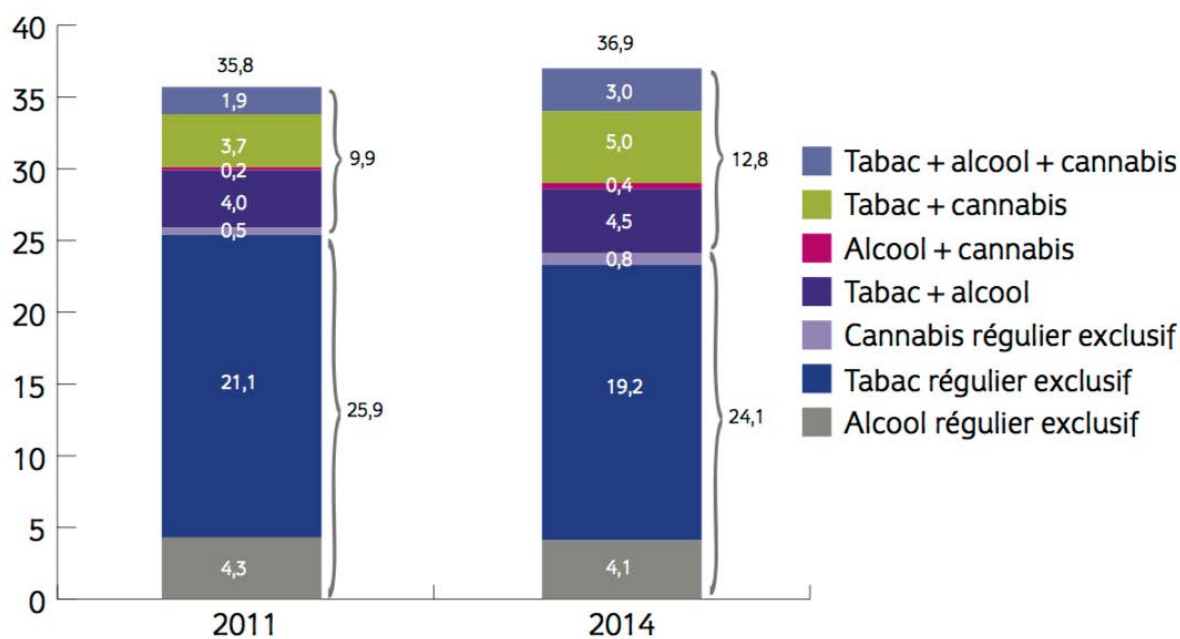


Figure 5 : polyconsommation régulière du tabac, alcool et cannabis chez les adolescents (19)

## 2.2. Les femmes enceintes et le tabac

En 2010, la prévalence du tabagisme quotidien au cours de la grossesse concerne 24 % des femmes enceintes. Mais les effectifs interrogés sont relativement faibles, il est important de garder une certaine prudence pour cette estimation (20).

D'après l'enquête périnatale sur les grossesses menée en France, depuis 1995 le pourcentage de femmes enceintes qui fument au cours du troisième trimestre de grossesse est en baisse. En effet, elles étaient 25 % à déclarer fumer pendant le troisième trimestre de grossesse en 1995, en 2003 le pourcentage a baissé à 20 %. Les résultats semblent encourageant d'autant plus qu'en 2010, ce pourcentage a encore diminué à 17 %. Mais la France reste un des pays d'Europe où le pourcentage de femmes enceintes qui fument demeure le plus élevé (21,22).

## 2.3. Attirer en masse, la priorité des industriels

L'industrie du tabac déploie beaucoup d'efforts et redouble d'inventivité pour attirer les nouveaux consommateurs et véhiculer une image positive du tabac. Les industriels mettent tout en œuvre pour encourager et développer la consommation (6).

Par exemple, l'apparition des cigarettes « légères » ou « *light* » pour celles ou ceux qui se préoccupent de leur santé laissant l'illusion de cigarettes moins nocives ou plus douces. Mais cette appellation est mensongère car la façon de fumer sera adaptée pour obtenir les mêmes doses en nicotine et donc en produits toxiques.

Puis, à partir des années 1960, arrivent sur le marché de nouvelles marques de cigarettes conçues pour attirer de nouveaux consommateurs, en particulier les femmes : les cigarettes sont plus fines, plus longues, plus « élégantes » donnant de « l'allure ». Les paquets sont attractifs, décorés aux couleurs flamboyantes faisant de la cigarette un véritable accessoire « tendance ». Ces cigarettes « slim » évoquent la sveltesse et témoignent d'une féminité sophistiquée.

De nouveaux arômes sont également développés (menthol, chocolat ou encore vanille), les paquets sont plus modernes et séduisants avec de nouvelles couleurs, de nouveaux logos, visant à attirer un plus grand nombre et notamment les plus jeunes.

Mais toutes ces innovations ne sont qu'un souvenir car depuis le 1<sup>er</sup> janvier 2017, deux décrets d'application de la Loi Santé sont publiés (Décret du 21 mars 2016 et du 11 août 2016) obligeant les industriels à produire des paquets neutres, sans logos, de couleur vert olive sur lesquels le nom de la marque est inscrit en petits caractères. De plus, les emballages sont désormais recouverts aux deux tiers d'avertissements sanitaires (23,24).

Cette loi prévoit également de supprimer les cigarettes dites « mentholées » d'ici 2020.

## **2.4. La législation anti-tabac en France (25–27)**

Plusieurs lois ont été mises en place pour tenter de diminuer la prévalence dramatique du tabagisme :

- la loi Veil du 9 juillet 1976 qui lutte contre les méfaits du tabagisme en s'attaquant à la publicité. Elle prévoit également l'interdiction de fumer dans certains lieux à usage collectif où la consommation pouvait avoir des « conséquences dangereuses pour la santé » et impose l'inscription de la mention « abus dangereux » sur les paquets de cigarettes,
- la loi Evin du 10 janvier 1991 favorise l'augmentation du prix des cigarettes. Elle vient conforter la loi Veil en précisant l'interdiction de fumer dans les lieux à usage collectif notamment les transports collectifs, les lieux d'éducatifs et les lieux clos et couverts et prévoit la création d'espaces réservés à cet usage. Elle renforce l'interdiction de la publicité pour le tabac qu'elle soit directe ou indirecte et les opérations de parrainage liées au tabac. La loi Evin envisage d'interdire la vente de tabac aux moins de 18 ans. Elle impose le message sanitaire « nuit gravement à la santé » en remplacement de l'ancien « abus dangereux ».

En septembre 2003 la législation interdit les mentions mensongères « *light* » ou « légère » ou toutes autres mentions indiquant qu'un produit du tabac est moins nocif que les autres, d'après l'article L3511-6 du code de la santé publique.

La présentation des paquets et notamment l'étiquetage est aussi strictement réglementé au niveau européen selon la directive 2001/37/CE du 5 juin 2001. Ce texte fixe les teneurs maximales en goudron, nicotine et monoxyde de carbone pour la vente des cigarettes.

Le premier Plan Cancer du 23 mars 2003 qui « déclare la guerre au tabac » où selon ce plan, les taxes du tabac doivent augmenter jusqu'à un effet dissuasif sur la consommation. Cette même année, les ventes de tabac aux mineurs de moins de 16 ans et des paquets de moins de vingt cigarettes sont interdites.

Le Décret du 15 novembre 2006 renforce la loi Évin sur l'interdiction de fumer dans les lieux à usages collectifs et ordonne la suppression des espaces fumeurs dans les établissements de santé et ceux qui accueillent des mineurs.

En 2009 dans le cadre de la loi HPST, l'interdiction de vente ou d'offre de tabac concernant tous les mineurs jusqu'à 18 ans a été adoptée (12).

Le Décret du 29 juin 2015 applicable le lendemain du jour de sa publication vient renforcer la loi de 2006. Les principales dispositions concernent l'interdiction de fumer dans les aires collectives de jeux et les véhicules en présence d'un enfant mineur de moins de 12 ans.

Le 20 mai 2016 a été mis en place le paquet neutre. Il consiste en un emballage uniforme dont la couleur olivâtre se doit d'être non attractive, dont la forme est identique et où le nom de la marque est inscrit de manière standardisée. Les mentions sanitaires y sont obligatoires accompagnées de photos qui occupent les deux tiers du paquet. L'objectif est de lutter contre l'outil *marketing* des industriels et de diminuer le recrutement des consommateurs, en tentant de décourager les fumeurs et de dissuader les non-fumeurs (Figure 6) (28).



**Figure 6 : ancien paquet de cigarettes « slim » (gauche) désormais interdit et nouvelle présentation du paquet neutre (droite) (29)**

Depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2017, il est interdit de vapoter dans certains lieux à usage collectif.

Agnès Buzyn, ministre des Solidarités et de la Santé tient l'engagement du gouvernement d'augmenter significativement et progressivement le prix du tabac avec objectif un paquet de tabac à 10 €. Ainsi, une hausse du prix de 1 € est prévue en mars 2018, suivie de deux hausses de 0,50 € en avril et novembre 2019 et deux hausses respectivement de 0,50 € et 0,40 € en avril et novembre 2020 (30).

Le « Moi(s) sans tabac » organisé pour la première fois en France en novembre 2016 est un défi collectif visant à arrêter de fumer pendant trente jours durant le mois de novembre. Un kit d'outils pratiques est mis à disposition des participants avec :

- un livret « je me prépare »,
- un agenda « 30 jours pour arrêter de fumer »,
- une carte « le stress ne passera pas par moi »,
- une roue « je calcule mes économies ».

Le kit est disponible gratuitement dans toutes les pharmacies et peut être commandé ou téléchargé sur le site « [tabac-info-service.fr](http://tabac-info-service.fr) ».

Afin de renouveler le succès de la première édition, le « Moi(s) sans tabac » propose aux participants de nombreuses innovations :

- sur les réseaux sociaux : se rassembler pour partager ce moment et joindre l'une des équipes constituée par Santé publique France (dix-sept équipes régionales et seize équipes thématiques sont lancées ou la possibilité de créer sa propre équipe en famille, entre amis, entre collègues etc.),
- une Fan zone : un dispositif itinérant et interactif qui offre la possibilité de s'informer, de rencontrer et d'échanger avec la présence des professionnels de santé et de participer à des jeux et des animations.

Cette campagne française inspirée de l'opération anglaise *Stoptober* a connu un large succès. En novembre 2016, 180 000 personnes ont rejoint le mouvement et se sont inscrites pour participer à l'opération et 620 000 kits d'aide à l'arrêt du tabac ont été distribués (31). L'efficacité de l'opération sera mesurée par le Baromètre santé 2017.

En mars 2017, l'OFDT publie le constat des ventes de tabac et de cigarette depuis 1990 (32). Après la loi Evin de 1991 et la hausse des prix, une baisse continue des ventes a été constatée jusqu'en 1997. Entre 1997 et 2003, les ventes de cigarettes ont eu tendance à stagner. À l'inverse, le renforcement des mesures anti-tabac associé à l'augmentation des prix du tabac ont entraîné une baisse importante des ventes de cigarettes avec moins 14 % en 2003 et moins 21 % en 2004.

En 2010, les prix ont augmenté chaque année entraînant une diminution lente mais progressive des ventes jusqu'à 2012 et 2014 où cette baisse atteint -12,5 % de vente pour les cigarettes. En 2016, une légère diminution est constatée (moins 1,2 %) (32).

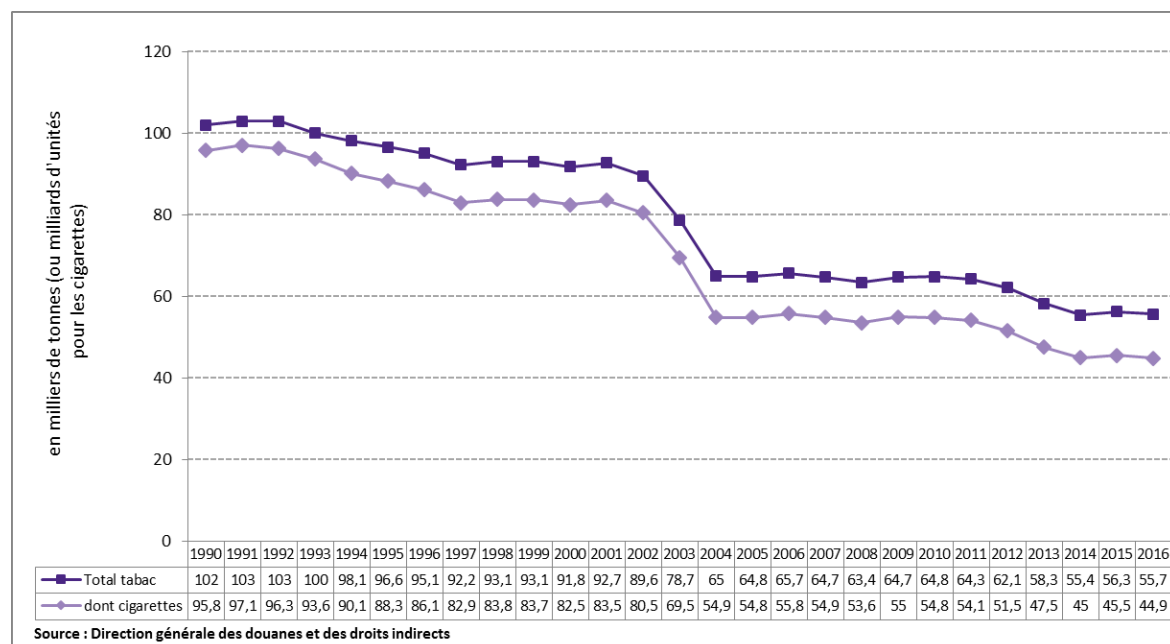


Figure 7 : évolution des ventes de tabac et de cigarettes depuis 1990 (32)

La consommation du tabac en France a connu beaucoup de fluctuations. Massivement adopté et

admiré par le passé, fumer est reconnu aujourd'hui comme nocif et dangereux pour la santé. La mise en place de lois anti-tabac a permis de modifier l'image du tabac.

### 3. COMPOSITION D'UNE CIGARETTE ET DE SA FUMÉE

La cigarette est constituée d'un tube de papier cylindrique et poreux dans lequel se tassent les feuilles de tabac hachées, émiettées et traitées. Elle peut contenir un filtre formé d'acétate de cellulose. Avant d'être consommée, la cigarette contient entre 0,8 à 1 gramme de tabac.

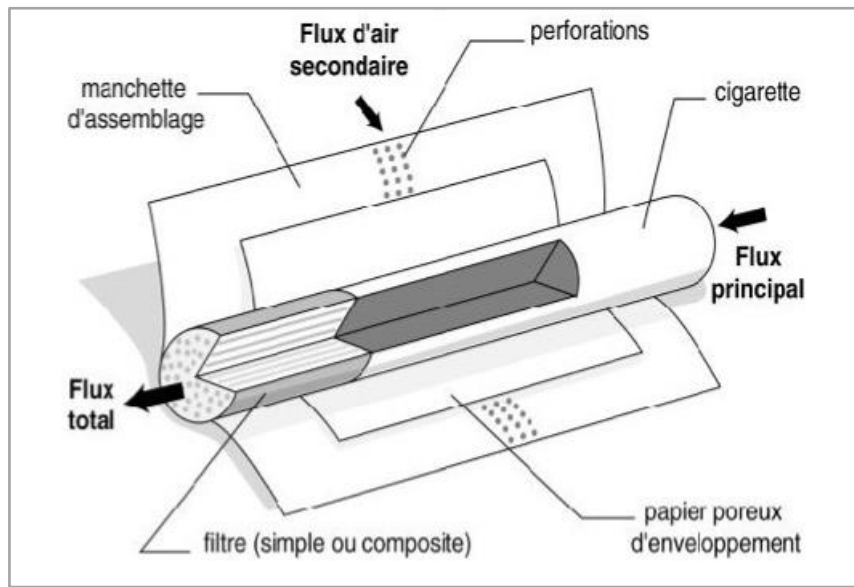


Figure 8 : composition d'une cigarette (6)

Pour mieux comprendre la dépendance tabagique, il convient de s'intéresser de ce à quoi le fumeur est exposé et donc d'analyser principalement la fumée de cigarette.

#### 3.1. La fumée de cigarette

L'origine de cette fumée provient de la combustion incomplète de la cigarette. C'est un véritable aérosol qui mêle à la fois gaz et particules. Elle contient environ 4 000 substances identifiées dont plus de 50 ont été caractérisées comme cancérogènes (33).

Afin de mieux évaluer la composition de cette fumée, il existe des appareils appelés « machines à fumer standardisées » qui permettent d'étudier et de séparer les substances de la fumée de cigarette selon des normes internationales (norme ISO 3308: 2012) (34). Le principe consiste à introduire une cigarette à l'intérieur de la machine à fumer et de la consumer de façon à reproduire les modalités standard d'inhalation. Pour cela, la cigarette est placée dans des lèvres artificielles en caoutchouc avant d'être allumée. La machine tire à l'aide d'un piston, une bouffée d'une durée de deux secondes et d'un volume de 35 millilitres, une fois par minute (35). Un fil tendu au contact de la cigarette à 23 millimètres avant son extrémité ou 8 millimètres avant le filtre (pour les cigarettes avec filtre) est chargé de stopper automatiquement le principe de fumage. Lorsque le foyer arrive au niveau du fil, celui-ci brûle et casse occasionnant l'arrêt de la machine. Le mégot obtenu mesure donc 23

millimètres pour la cigarette ordinaire ou 8 millimètres en plus du filtre pour la cigarette avec un bout filtre.

Les conditions environnementales dans lesquelles la cigarette est consommée, comme l'humidité de l'air ambiant, du tabac, la température ou encore la vitesse du courant d'air autour de la cigarette sont précisément et volontairement déterminées selon une norme ISO. Mais ces normes ne reflètent pas exactement les conditions réelles où seront consommées les cigarettes.

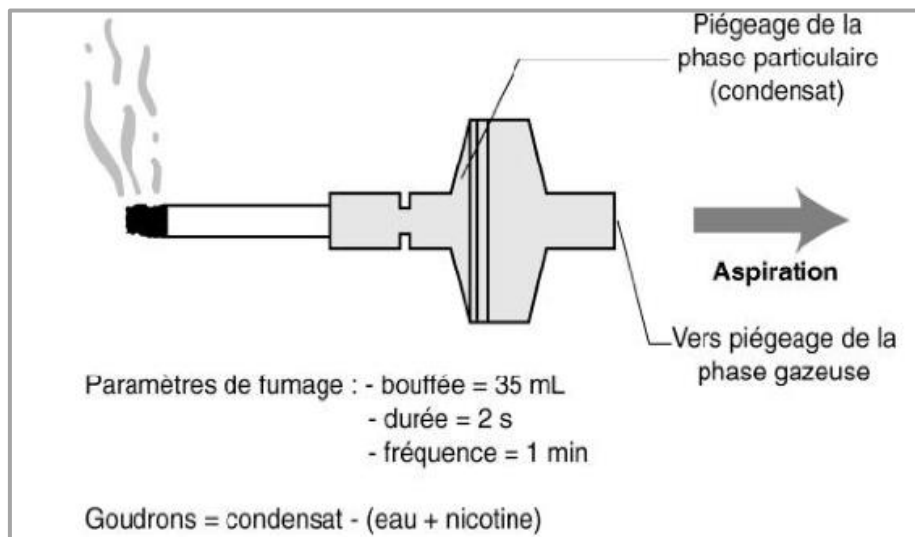


Figure 9 : principe du fumage normalisé des cigarettes selon norme ISO 3308 (6)

Avant d'être analysée, la fumée est divisée en deux phases grâce à une membrane filtrante disposée dans la machine. D'un côté se trouve la phase gazeuse et de l'autre côté se trouve un condensat correspondant à la phase particulaire.

### 3.2. Les constituants de la fumée de cigarette

On distingue sept groupes principaux qui constituent la fumée de cigarette et qui sont à prendre en considération tant les effets sur notre santé sont importants.

- La nicotine

La nicotine, 1 à 3 mg par cigarette, est le principal alcaloïde du tabac et représente environ 90 % du contenu total en alcaloïde. Elle occupe également une place importante dans la dépendance au tabac et notamment dans la dépendance psychologique et physique (33).

La nicotine est présente essentiellement dans les feuilles de tabac, mais il n'est pas rare de la trouver en petite quantité (à teneur très faible) dans certaines plantes de la famille des solanacées comme l'aubergine, la tomate, la pomme de terre mais aussi la prêle.

Parmi les 10 % d'alcaloïdes mineurs, certains ont une parenté structurelle avec la nicotine ce qui pourrait avoir une importance pharmacologique non négligeable dans le mécanisme de la dépendance.

- Alcaloïde mineur : harmane

L'harmane, présent dans la feuille de tabac et dans la fumée de cigarette, aurait une action anti-dépressive de type inhibiteur de la monoamine oxydase (MAO). Il favorise la libération de la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline jouant un rôle dans la sensation de bien-être (moindre que la nicotine) (33,36). Il pourrait ainsi contribuer au développement de la dépendance tabagique.

- Le monoxyde de carbone

Le monoxyde de carbone (CO) est un gaz inodore, incolore et sans saveur. Il est formé lors de toute combustion incomplète, par défaut d'oxygène, d'une substance organique, le carbone (37,38). Il pénètre dans le sang par les alvéoles pulmonaires, se fixe sur l'hémoglobine avec une affinité 200 fois supérieure à celle de l'oxygène et forme une molécule stable, la carboxyhémoglobine. De part cette fixation, l'inhalation du CO interfère avec la libération d'oxygène, entraînant une anoxie tissulaire observée lors d'une intoxication au monoxyde de carbone (38). L'intoxication au CO se manifeste par des céphalées, vertiges, nausées et une faiblesse musculaire (38).

En réponse à l'hypoxie causée par le CO, la fréquence cardiaque et la pression artérielle vont augmenter, diminuant la capacité à l'effort et augmentant les risques cardio-vasculaires. Notons que le monoxyde de carbone a également un effet irritant sur l'endothélium et favorise la formation d'athérosclérose.

- Les goudrons

Les goudrons correspondent à l'ensemble des molécules de la phase particulaire à l'exclusion de l'eau et de la nicotine. Ils se forment lors de la combustion de la cigarette et contiennent de nombreuses substances cancérigènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (avec le benzène et le benzopyrène), les amines aromatiques et les composés inorganiques.

Le benzopyrène, redoutable cancérigène prouvé, agit en altérant la capacité à corriger les erreurs de transcription de l'ADN lors de la division cellulaire.

À titre illustratif, une personne qui fume un paquet par jour inhale environ l'équivalent d'une tasse à café de goudron par an (39).

- Les irritants

Les irritants comme l'acétone, les phénols ou l'acide cyanhydrique affectent la capacité respiratoire en possédant un effet nocif sur les muqueuses (7). L'effet sur les poumons est caractérisé par une inhibition des défenses immunitaires ce qui peut entraîner une accumulation et une stase de particules toxiques et cancérigènes. Ils sont à l'origine de lésions inflammatoires chroniques des voies respiratoires et induisent des rhino-sinusites chroniques, laryngites chroniques ou des bronchites chroniques. L'acroléine peut engendrer une toux irritative, des maux de gorge ou encore des nausées (33).

- Les métaux lourds

Les métaux lourds représentés entre autres par le nickel carbonyle ou le cadmium, peuvent être responsables de cancers du poumon, induire des atteintes rénales ou encore provoquer des altérations des os en se substituant au calcium dans les cristaux osseux (33).

- Les additifs

Les industriels ajoutent des substances dans les cigarettes appelées « additifs ». L'ajout d'additifs permet de donner un arôme particulier pour fidéliser le consommateur ou pour masquer une amertume. Les additifs peuvent également adoucir et réduire la sensation d'irritation (33). L'industrie reconnaît l'utilisation d'environ 600 additifs dans la fabrication de cigarette. On en distingue différentes catégories :

- les humectants,
- les aromatisants et les exhausteurs,
- les agents de combustion.

L'industrie du tabac nie une quelconque activité pharmacologique des additifs et soutient qu'ils ne rendent en aucun cas les cigarettes plus attrayantes et addictives mais de nombreuses études ont contrarié ces allégations (40).

Parmi les aromatisants, on retrouve l'ammoniac dont la présence est justifiée par les industriels comme aromatisant dû à la réaction de Maillard (l'ammoniaque réagit avec les sucres du tabac lors de sa combustion pour former des substances aromatiques) (40). Si l'ammoniac se forme naturellement au cours de la fermentation du tabac et pendant la combustion de la cigarette, l'ajout de cette substance basique pourrait permettre d'alcaliniser la fumée de cigarette et donc de modifier le pH. Si le pH augmente, la quantité de nicotine sous forme de base libre augmente également ce qui permet d'accroître sa vitesse de diffusion dans l'organisme et donc contribuer à la dépendance mais cette accusation n'a pas été clairement démontrée (35,41).

Du sucre ou du miel sont généralement ajoutés pour conduire à la réaction de Maillard et ainsi donner des saveurs de caramel. Des études ont montré que la présence des sucres masquent l'amertume de la fumée du tabac et que l'arôme caramélisé est particulièrement apprécié par les plus jeunes (40). La présence d'humectants dans les cigarettes empêche le dessèchement trop rapide de celle-ci et donc améliore sa combustion. Le glycérol (ou glycérine) non toxique à froid libère de l'acroléine lors de sa combustion reconnue comme substance cancérigène et très irritante.

En plus d'être aromatisant et humectant, les sucres pourraient avoir un effet addictif en produisant de l'acétaldéhyde (42). Or, l'acétaldéhyde utilisé comme aromatisant est l'un des composants principaux de la fumée de cigarette. Très irritant pour les voies respiratoires, il est en plus très réactif et classé comme agent cancérigène pour l'homme par le centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (33). Il pourrait participer au phénomène de dépendance en augmentant l'effet de la nicotine.

Le géniol et le menthol ont des vertus adoucissantes sur les voies respiratoires et masquent l'effet irritant de la fumée. Le menthol serait également utilisé pour favoriser l'accoutumance à la nicotine en agissant sur son absorption ou son métabolisme (35). Il a été rapporté que le menthol augmente la fréquence respiratoire et conduit à une inhalation plus profonde de la fumée de cigarette (40).

Les nitrates sont utilisés comme agents de combustion pour améliorer la combustion de la cigarette et donc réduire le taux de CO. Mais, en présence de bactéries nitrifiantes, les nitrates forment des nitrosamines, molécules connues pour être cancérigènes.

La composition de la fumée varie d'une cigarette à l'autre selon la nature du tabac, sa préparation ou encore selon l'adjonction d'additifs par les fabricants.





Figure 10 : les principaux constituants de la fumée d'une cigarette (39)

### 3.3. Les trois courants de fumée

Lors du tabagisme actif, trois courants de fumée se forment (33,44) :

- **le courant primaire** (ou courant principal) est produit par le fumeur durant l'aspiration de la fumée, lorsqu'il tire sur la cigarette : c'est l'inhalation volontaire et spontanée de la fumée qui pénètre profondément jusqu'aux alvéoles pulmonaires,
- **le courant secondaire** (ou courant latéral) se dégage de la cigarette entre les bouffées. C'est la fumée qui se dégage de l'extrémité de la cigarette par le bout incandescent et celle qui traverse le papier de la cigarette. La fumée est aspirée involontairement par le fumeur et les non-fumeurs. La plupart des substances nocives sont formées durant cette phase : sa teneur en produits toxiques est donc plus importante que celle du courant primaire. Elle est plus nocive pour le fumeur et ceux qui l'entourent (trois à six fois plus de CO et quatre fois plus de benzopyrène et de nicotine),
- **le courant tertiaire** est la fumée exhalée par le fumeur. Ce courant participe également au tabagisme passif, il est probablement le plus nocif (7).

La composition de la fumée de cigarette diffère en fonction du courant de fumée étudié.

## 4. CONSÉQUENCES SOMATIQUES DU TABAGISME

Le tabagisme peut être la cause principale d'une pathologie, un facteur aggravant, un facteur d'évolution défavorable, de non guérison ou de difficultés thérapeutiques (44). Les maladies qui lui sont liées sont très nombreuses, tous les organes peuvent être touchés par sa toxicité. Dans la grande majorité des cas, le tabagisme demeure responsable de pathologies cancéreuses, cardiovasculaires et respiratoires.

### 4.1. Les principales pathologies liées au tabagisme

#### ➤ Pathologies cancéreuses

Le tabagisme apparaît comme étant le premier facteur de risque évitable à l'origine du plus grand nombre de cancers. En effet, près de 20 % des cancers et 22 % des décès par cancers sont liés au tabac (45). Responsable de 85 % des cancers du poumon, le tabac est également impliqué dans la genèse de multiples autres cancers : ORL (cavité buccale, pharynx, larynx, cavités nasales, sinus), œsophage, estomac, foie, pancréas, colon, rectum, ovaires, urologiques (vessie, reins), gynécologiques (col de l'utérus, vulve), hématologiques (leucémie myéloïde).

On peut dénombrer environ 70 % de cancers des voies aérodigestives supérieures (VADS) et près de 50 % des cancers de la vessie qui sont attribuables au tabac (46). De plus, l'augmentation du risque de VADS est plus forte lors d'une consommation simultanée tabac-alcool. Ces deux facteurs agissent en synergie et leurs effets se multiplient. Cela majore le risque de développement de cancers ORL (langue, gorge, œsophage, pharynx), du sein et du foie (relation dose-effet pour le tabac et l'alcool) (47) ; on peut affirmer aujourd'hui que 75 % des cas leurs sont imputables (48).

Chez la femme, le tabagisme est un cofacteur du papillomavirus de type 16 dans la genèse du cancer de l'utérus et de la vulve. Il est également responsable d'une augmentation du risque global du cancer du sein avant la ménopause et il accroît le risque de métastase pulmonaire en cas de cancer (49).

Le benzopyrène est un des principaux agents cancérigènes présent dans la fumée de tabac. Mais d'autres substances associées jouent un rôle en synergie dans la carcinogenèse :

- des agents initiateurs qui vont modifier le génome et induire des cellules malignes comme le dibenzopyrène,
- des agents promoteurs comme les dérivés phénoliques, les naphthalènes, le benzopyralène et toutes les particules irritantes qui vont stimuler la prolifération des cellules.

La fumée de tabac induit en parallèle des modifications du gène codant pour la protéine p53 qui perd son rôle protecteur contre la prolifération cellulaire maligne (50).

#### ➤ Pathologies respiratoires

Les complications respiratoires liées au tabagisme sont multiples. Le tabac est responsable de plus de 80 % des décès par cancer bronchique (51).

L'apparition de broncho-pneumopathies chroniques obstructives (BPCO) est essentiellement due au tabagisme, imputable dans 85 % des cas (49,52,53) bien que des causes génétiques, environnementales et professionnelles aient été identifiées (53). Source de multiples complications notamment

d'insuffisance respiratoire, la BPCO touche environ 6 à 8 % de la population et reste encore trop tardivement diagnostiquée (54).

Le tabagisme actif ou passif est aussi un facteur d'apparition, de persistance et de sévérité de l'asthme avec une augmentation de la fréquence et de l'intensité des crises (55,56).

Le tabagisme des parents augmente également la fréquence des exacerbations chez les enfants et il est maintenant établi que le risque d'asthme chez le nourrisson est augmenté de 30 % quand la mère fume pendant la grossesse (49).

#### ➤ **Pathologies cardiovasculaires**

Le tabagisme est un facteur de risque important de pathologies cardiovasculaires avec un impact plus marqué chez la femme que chez les hommes. L'augmentation du tabagisme féminin en France a entraîné une augmentation importante des morbidités cardiovasculaires chez les femmes (57).

Chez la femme de plus de 35 ans, l'association tabac-contraceptif oestroprogestatifs est contre-indiquée en raison du risque de maladies cardio-vasculaires, d'infarctus du myocarde et de maladies thromboemboliques. En effet, le risque d'AVC ou d'infarctus du myocarde augmente en cas de contraception oestroprogestatives, ce d'autant plus lorsque s'ajoutent des facteurs de risque comme l'âge et le tabac. Les femmes sous contraception orale combinée qui fument ont un risque cardio-vasculaire multiplié par 8,8 pour les accidents thromboemboliques veineux et par 12 à 13 pour l'infarctus du myocarde (57).

Notons que la consommation élevée de tabac associée à une forte consommation d'alcool favorise également les pathologies cardiovasculaires (48).

Le tabagisme est un facteur aggravant de l'hypertension artérielle, autre facteur de risque cardio-vasculaire modifiable. Il est responsable de l'élévation de la pression artérielle à chaque cigarette, il accélère également le vieillissement artériel et entraîne une rigidité accrue. De plus, il réduit les effets thérapeutiques de la plupart des traitements antihypertenseurs en interférant avec leur métabolisme ou leur mode d'action (58).

## **4.2. Effet du tabagisme sur la fertilité**

Le tabagisme limite les chances de concevoir un enfant : il altère les capacités de reproduction en diminuant la fertilité chez les deux sexes et réduit les chances de réussite d'une procréation médicalement assistée.

#### ➤ **Tabac et fertilité féminine**

Plusieurs études et notamment le rapport de la *British Medical Association* (BMA) « *Smoking and reproductive life : the impact of smoking on sexual reproductive and child health* » (59) en 2004 ou encore le rapport de l'organisation mondiale de la santé (OMS) « *Women and the tobacco epidemic* » en 2001 (60) montrent le lien entre tabagisme actif des femmes et augmentation du délai de conception, et ceux même pour de faibles quantités. Le tabagisme, aussi bien actif que passif, est associé à un retard de conception, indépendant des facteurs tubaires d'infertilité (61). Ce constat est également démontré dans une méta-analyse de C. Augood et *al.* menée sur une population d'environ 30 000 femmes où un délai de conception augmenté de 60 % chez les fumeuses est observé (62). La conférence de consensus « Grossesse et tabac » en 2004 confirme cette hypothèse. Le rapport de la

BMA estime que le taux d'infertilité est plus élevé chez les femmes qui fument mais l'effet semble être réversible à l'arrêt de la consommation (63). De nombreuses hypothèses tentent d'expliquer cette altération de la fertilité. On sait que la nicotine agit directement sur les ovocytes en inhibant la formation de granules corticaux normalement remplis de lysosomes, synthétisés durant la croissance de l'ovocyte. Ainsi, l'ovocyte ne pourra plus lutter contre la polyspermie ce qui le rend non viable.

De plus en augmentant les concentrations sanguines d'adrénaline et de vasopressine, la cigarette perturbe le transport des gamètes au niveau des trompes (7).

Enfin, la ménopause précoce engendrée par le tabagisme annihile les chances de fécondation.

#### ➤ **Tabac et fertilité masculine**

La fumée de cigarette possède un effet toxique sur la fertilité masculine. En effet, certains composants de la fumée de cigarette, notamment la cotinine ou le cadmium, traversent la barrière hémato-testiculaire et se retrouvent dans le plasma séminal des fumeurs. La conséquence est la présence d'un environnement toxique pour les spermatozoïdes qui conduit à une altération de la spermatogenèse avec diminution du nombre de spermatozoïdes. De plus, la mobilité des spermatozoïdes semble également être touchée par certaines substances de la fumée de cigarette, en particulier par les hydrocarbures polyaromatiques par inhibition du mouvement ciliaire (même action observée au niveau du tractus bronchique) (63). Induisant un stress oxydatif, la fumée de cigarette touche aussi le noyau des spermatozoïdes. L'étude de cohorte de Künzle et *al.* réalisée dans un laboratoire d'investigation andrologique d'infertilité sur 1 131 patients non-fumeurs et 655 fumeurs confirme l'association entre tabagisme et réduction de la qualité du sperme en particulier la mobilité et le nombre total de spermatozoïdes (63,64).

La nicotine freine également la spermatogenèse en altérant leur mobilité. Le nombre de spermatozoïdes anormaux est corrélé au nombre de cigarettes fumées par jour.

En ce qui concerne le système hormonal chez l'homme, le tabagisme perturbe les taux de gonadotrophines et d'androgènes. Les conséquences sur les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles des cellules de Leydig engendrent une baisse des concentrations de la testostérone et diminue la spermatogenèse (7).

#### ➤ **Tabac et procréation médicalement assistée (PMA)**

Le tabagisme possède aussi un impact négatif sur les chances de réussite des PMA quelle que soit la méthode (63). La consommation tabagique masculine est aussi un facteur de mauvais pronostic.

Enfin, le tabagisme actif expose à de nombreuses complications. Le tableau I regroupe les principales complications qui lui sont attribuées.

**Tableau I : principales complications liées au tabagisme actif (43)**

<b>RISQUES</b>	<b>COMPLICATIONS</b>
Cancers	Cancer du poumon : le plus fréquent, lié au tabac dans 90 % des cas Autres : langue, larynx, pharynx, œsophage, rein, vessie, pancréas, estomac ...
Cardiovasculaires	Athérome Infarctus du myocarde augmenté, surtout avant l'âge de 45 ans Accident vasculaire cérébral (AVC), anévrisme de l'aorte, artérite des membres inférieurs
Respiratoire	BPCO Aggravation d'un asthme préexistant
Reproduction	Impuissance chez l'homme Baisse de la fertilité chez la femme
Os	Fractures pathologiques et d'ostéoporose post-ménopausique augmentées
Peau et phanères	Dessèchement de la peau, accentuation des rides, ongles et cheveux cassants
Infections	Infections bactériennes
Grossesse	Fausse couche, grossesse extra-utérine, retard de croissance du fœtus Faible poids de naissance

### **4.3. Le tabagisme passif**

Le tabagisme passif est l'inhalation involontaire de la fumée de tabac dégagée dans l'atmosphère par un ou plusieurs fumeurs. La personne inhale le courant secondaire et une infime partie du courant tertiaire. Cela aggrave les pathologies existantes et peut en entraîner de nouvelles (43). Le tabagisme passif est à l'origine de l'augmentation (49) :

- des accidents coronariens (+ 25 %),
- du risque d'accident vasculaire cérébral (+ 100 %),
- des cancers bronchiques (+ 26 %),
- des cancers des sinus,
- des crises d'asthmes.

De plus, par rapport à un enfant non exposé, un enfant exposé au tabagisme passif a plus de risque de développer des infections respiratoires basses (+ 72 % si la mère est fumeuse) et d'otite (+ 48 % si les deux parents sont fumeurs) (49).

#### 4.4. Tabagisme et interactions médicamenteuses

Le tabagisme peut être responsable d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Quelques exemples sont présentés dans le tableau II.

**Tableau II : interactions entre tabagisme et traitements médicamenteux (49)**

MEDICAMENTS	INFLUENCE DU TABAGISME SUR L'ACTIVITE MEDICAMENTEUSE
Théophylline	↘
Warfarine, héparine	↘
Flécaïnide, bêtabloqueurs	↘
Antiulcéreux	↘
Benzodiazépines	↘
Neuroleptiques	↘
Paracétamol	↘

Les effets néfastes du tabagisme pour l'organisme dépendent de plusieurs facteurs dont le nombre de cigarettes fumées quotidiennement, l'âge de début du tabagisme, le nombre de bouffées par cigarette et l'intensité de l'inhalation.

## 5. DÉPENDANCE TABAGIQUE

La dépendance au tabac est un phénomène complexe résultant de la rencontre entre une substance psychoactive, le tabac, et un individu prédisposé qui évolue dans un environnement socioculturel favorable (65). Selon la 10<sup>e</sup> Révision de la Classification statistique internationale (CIM-10), l'OMS décrit cliniquement la dépendance comme étant « l'ensemble des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit) » (66).

C'est un comportement qui se traduit par une envie forte et irrésistible de consommer une substance par exemple et ce malgré un désir réel de sevrage.

## 5.1. La nicotine : l'acteur principal de la dépendance

Ce phénomène résulte pour une grande majorité dans l'action de la nicotine, alcaloïde présent majoritairement dans la cigarette. Mais elle n'est pas la seule responsable car d'autres alcaloïdes présents en faible quantité ont un rôle non négligeable dans la dépendance tabagique. Pour mieux comprendre comment s'installe le phénomène de dépendance, il est intéressant de se pencher sur le mécanisme d'action de ces alcaloïdes au sein de notre organisme.

### ➤ Pharmacocinétique

La nicotine est une base faible, hydrosoluble et lipophile. L'absorption de cet alcaloïde à travers les membranes cellulaires va dépendre du pH.

À pH 7,4 (pH de l'organisme), 31 % environ de la nicotine est sous forme libre et non ionisée, ce qui lui permet de traverser facilement et rapidement les membranes cellulaires (67). Mais le tabac blond retrouvé dans la majorité des cigarettes est séché dans des enceintes à hygrométrie contrôlée entraînant une fumée acide (pH 5,5) et diminue voire empêche le passage de la nicotine à travers la muqueuse buccale (7). Le tabac brun à cigare ou à pipe est séché à l'air libre ce qui rend la fumée alcaline (pH 8,5). Ainsi, seule l'inhalation profonde de la fumée du tabac blond permet le passage de la nicotine dans l'organisme contrairement à la fumée du tabac brun dont le pH alcalin favorise l'absorption de la nicotine à travers les muqueuses buccales et nasales (67).

- *Absorption*

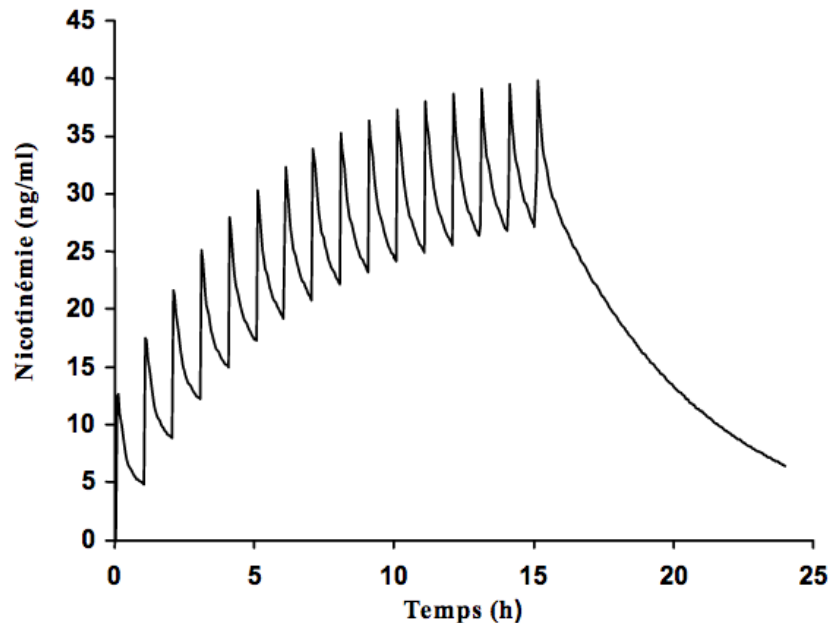
Après inhalation de la fumée de cigarette, la nicotine atteint les alvéoles pulmonaires et passe rapidement dans la circulation systémique grâce à la forte influence des capillaires. Elle atteint le cerveau en sept secondes c'est-à-dire plus vite qu'une injection intraveineuse et se fixe sur ses récepteurs. Elle échappe donc au premier passage hépatique. Plus une substance arrive rapidement au cerveau, plus son pouvoir renforçant est important (7). Cette rapidité d'absorption permet au fumeur de contrôler les doses qu'il consomme en fonction de ses besoins. Notons par ailleurs que l'ingestion de tabac permet qu'une très faible absorption de nicotine car le pH gastrique est très acide. Ainsi, sa faible absorption et sa dégradation en métabolites inactifs après passage hépatique rend ce mode de consommation ni répandue ni recherchée (7).

- *Distribution*

Les concentrations de nicotine dans le sang et le cerveau diminuent en 20 à 30 minutes. La nicotine est rapidement distribuée dans l'ensemble du corps (muscles squelettiques, foie, reins, médullosurrénales, glandes salivaires, estomac) avec un volume de distribution de l'ordre de 180 litres (2,6 l/kg) (67). Ce volume de distribution met en évidence une très grande fixation tissulaire avec des pics plasmatiques rarement supérieurs à 30 ou 40 ng/mL.

Lors de l'inhalation de la fumée de cigarette, les doses inhalées par le fumeur arrivent au cerveau en quelques secondes et une augmentation rapide et importante de la nicotémie est observée. Ainsi, chaque bouffée de fumée inhalée se traduit par un pic plasmatique de nicotine rapide et de courte durée : c'est l'effet « *shoot* ». Pendant la consommation d'une cigarette, une succession de pics apparaît. Ce sont ces pics plasmatiques qui génèrent le plus de dépendance et le fumeur module lui-même leur intensité (figure 11) (65). Entre chaque bouffée et avant l'apparition du pic suivant, les hautes concentrations en nicotine ne baissent pas totalement pour atteindre les taux de nicotémie

initiaux de base ; chaque pic démarre à un niveau de concentration initial supérieur au précédent. Les concentrations basses de nicotine qui correspondent aux niveaux bas des pics augmentent ainsi progressivement pendant la consommation d'une cigarette et tout au long de la journée jusqu'à atteindre un plateau qui se maintient jusqu'à la dernière cigarette de la journée. Durant la nuit, en cas de non consommation, le plateau décroît pour retrouver les niveaux bas de nicotinémié initiaux.



**Figure 11 : taux de nicotinémié d'un fumeur au cours de la journée (pour une consommation d'une cigarette par heure pendant 16 heures)(67)**

De plus, en réponse à l'arrivée massive de nicotine, l'organisme va désensibiliser les récepteurs nicotiniques par des changements allostériques les rendant insensibles pendant un certain temps : c'est le phénomène de tolérance. En parallèle, si la consommation nicotinique se prolonge, le nombre de récepteurs augmente pour mieux réguler le flux irrégulier d'arrivée de nicotine. Lorsque les récepteurs sont libres et donc non activés, la sensation de manque apparaît.

Le phénomène de tolérance disparaît durant la nuit par resensibilisation des récepteurs ce qui rend les effets pharmacologiques de la nicotine plus marqués avec la première cigarette au réveil (7).

- *Métabolisme*

Une succession de transformations de la nicotine donne naissance à une vingtaine de métabolites mais le principal métabolite reste la cotinine. En effet, la nicotine est métabolisée dans le foie principalement (une petite quantité est dégradée dans les reins et les poumons) par le cytochrome P-450 2A6 et par l'aldéhyde oxydase. Le métabolite primaire qui en résulte est donc la cotinine. La cotinine est elle-même métabolisée en trois métabolites : la tans-3'-hydroxycotinine, la N-oxyde de cotinine, le 5'-hydroxycotinine et subit une élimination rénale avec une réabsorption tubulaire importante. Une faible partie de nicotine est retrouvée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la nicotine est relativement courte, de 2 à 3 heures en moyenne (67).

La demi-vie plasmatique de la cotinine est d'environ 15 heures.



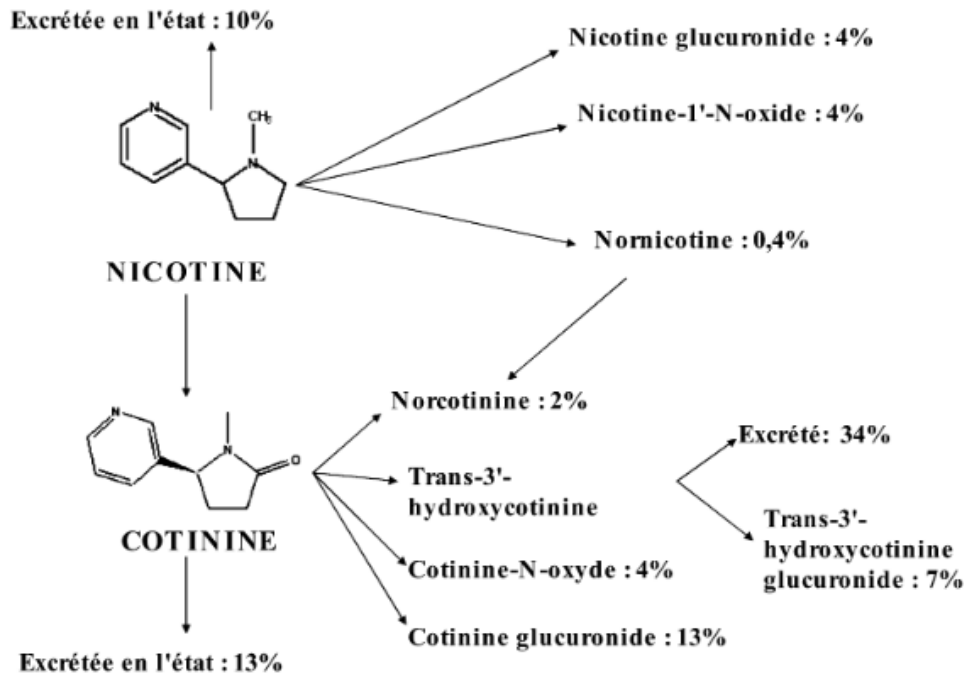


Figure 12 : les principales voies de métabolisation de la nicotine (67)

- *Excrétion et élimination*

La nicotine, ainsi que la plupart de ses métabolites, sont excrétées et éliminées par voie rénale. Mais l'excrétion dépend fortement du pH urinaire :

- à pH inférieur à 5 : environ 30 à 40 % de la dose excrétée est retrouvée dans les urines, la nicotine n'est donc pas réabsorbée,
- à pH neutre ou alcalin : environ 1 à 2 % de la dose excrétée est retrouvée dans les urines, la nicotine est réabsorbée par les tubules rénaux et la vessie.

Il est donc important de mesurer le pH urinaire lors des dosages des marqueurs biologiques du tabagisme. L'élimination rénale est rapide, en vingt minutes environ 50 % des quantités totales sont éliminées (7).

➤ **Actions pharmacologiques de la nicotine**

Ayant des similitudes structurelles avec l'acétylcholine (neurotransmetteur jouant un rôle essentiel dans la communication entre les neurones et les muscles ainsi que dans la régulation du cycle veille-sommeil), la nicotine se fixe sur les mêmes récepteurs c'est-à-dire sur les récepteurs cholinergiques dits « nicotiques » mais de façon plus prolongée. Ces récepteurs sont particulièrement nombreux et répartis partout dans le corps (cerveau, muscles, ganglions lymphatiques). Au niveau du cerveau, on les trouve en grande quantité dans le système limbique et plus particulièrement dans la « zone de récompense ».

La zone de récompense comprend principalement l'aire tegmentale ventrale (ATV) (qui contient des neurones dopaminergiques) et le noyau accumbens (ACC) (où se projettent ces neurones) (68). En mimant l'action de l'acétylcholine, la nicotine va activer cette zone. L'aire tegmentale ventrale (ATV)

reçoit l'information de satisfaction et la transmet au noyau accumbens (ACC) en utilisant la dopamine. La libération de dopamine est à l'origine d'un signal de sensation de bien-être, de plaisir et d'apprentissage puissant favorisant le renouvellement du comportement tabagique. De plus, contrairement à l'acétylcholine, la nicotine n'est pas dégradée rapidement par les enzymes. Elle stationne donc dans la fente synaptique plus longtemps et produit une action plus marquée, conduisant à une augmentation des capacités de concentration, de détente, une amélioration de l'humeur, d'éveil et de plaisir.

L'effet excitant de la nicotine est dû à son action sur les neurones noradrénergiques situés au niveau du locus coeruleus qui innervent de nombreuses structures cérébrales dont le cortex, le thalamus et l'hypothalamus. Son effet antidépresseur serait la conséquence d'une diminution du taux de la monoamine oxydase B (MOA-B). Par ailleurs, elle facilite la libération des catécholamines responsables d'effets cardiovasculaires (augmentation de la fréquence cardiaque et du rythme cardiaque) (69).

L'effet de la nicotine est rapide mais les récepteurs se désensibilisent rapidement ce qui explique qu'elle possède une plus grande efficacité en prise répétée (de type bouffée par bouffée) qu'en prise continue (69).

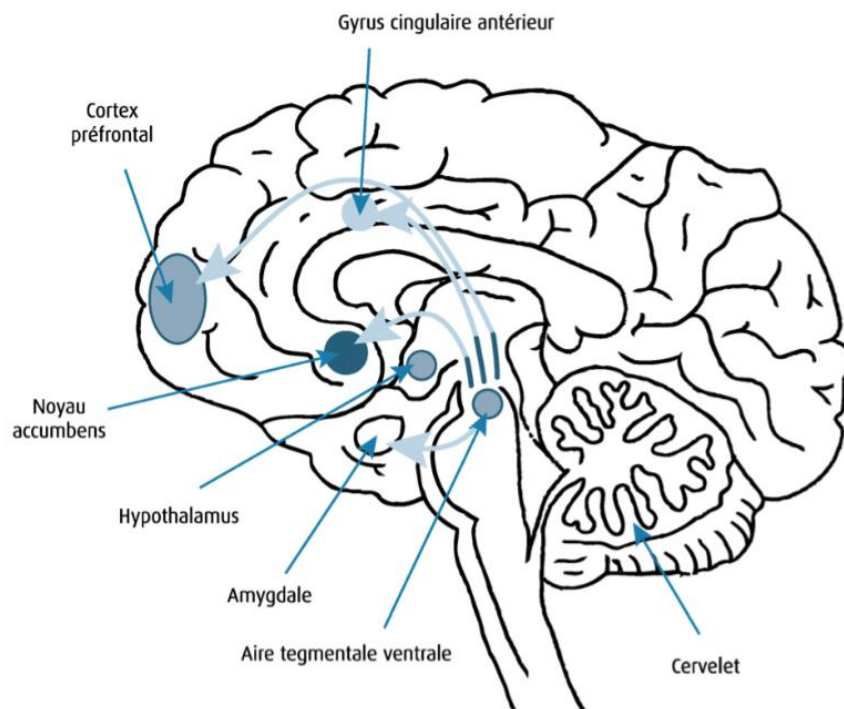


Figure 13 : représentation schématique du cerveau et de la zone de récompense (70)

La dose de nicotine administrée chez le fumeur dépend de l'intensité, de la durée et du nombre de bouffées inhalées ainsi que la profondeur de cette inhalation. Le fumeur contrôle précisément la dose qu'il s'administre, bouffée par bouffée pour atteindre un taux optimal de nicotémie : c'est l'auto-titration.

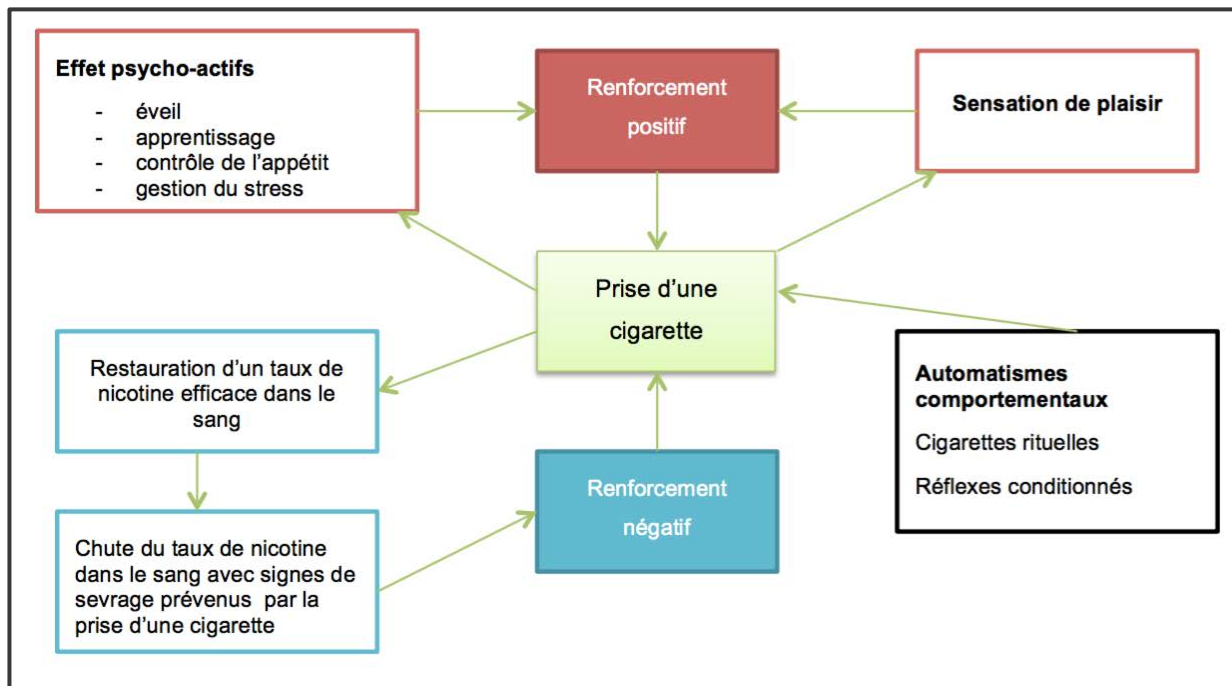


Figure 14 : les mécanismes courants à la prise d'une cigarette (68)

Au fil du temps, le fumeur recherche les effets agréables de la nicotine (renforcement positif) et cherche à éviter les effets désagréables liés au manque (renforcement négatif).

Les sensations de plaisir, de satisfaction, de bien-être, d'éveil et de stimulation intellectuelle, sont fréquemment énoncées. Ces effets sont variables d'une personne à l'autre. La cigarette possède des effets anorexigènes et peut être utilisée pour contrôler l'appétit. C'est également un moyen d'intégration sociale, d'affirmation de soi ou encore utilisé pour contrôler et gérer le stress.

## 5.2. Les trois formes de dépendance

On considère aujourd'hui qu'il existe trois différents types de dépendances liées au tabac. Ces trois formes de dépendances se chevauchent à divers degrés et participent pleinement au renforcement du comportement tabagique du fumeur.

### ➤ Dépendance physique

Elle est définie comme un état dans lequel le sujet intègre à sa propre physiologie l'existence d'un produit entraînant des perturbations physiques pouvant s'aggraver en cas de manque (7). La dépendance physique serait essentiellement due à la présence de nicotine dans le tabac. Comme nous l'avons vu, la nicotine atteint le cerveau en quelques secondes, se fixe sur ses récepteurs nicotiques et libère la dopamine ce qui procure plaisir et récompense. Lorsque la nicotémie baisse en dessous d'un certain taux, la sensation de besoin survient avec une pulsion irrésistible de reprendre une cigarette.

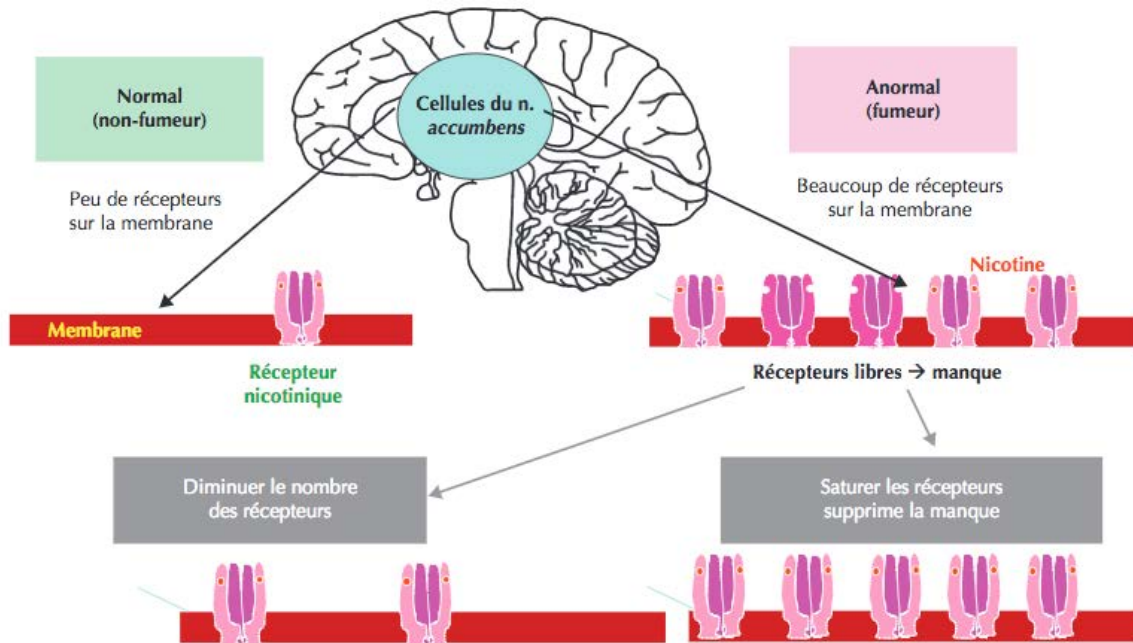


Figure 15 : les récepteurs nicotiniques chez le fumeur et le non-fumeur (44)

Les signes constatés sont (71) :

- pulsions et forte envie de fumer,
- irritabilité,
- nervosité,
- agitation,
- anxiété,
- perturbations du sommeil,
- humeur dépressive,
- etc.

Ces troubles interviennent dans le renforcement négatif du tabagisme et sont mis en cause dans la difficulté à arrêter de fumer. Ils constituent le syndrome de sevrage. Ainsi, pour maintenir un niveau de nicotémie relativement constant et ne pas ressentir le manque, le fumeur va consommer le tabac de façon régulière : c'est la dépendance physique.

#### ➤ Dépendance psychologique

Fumer peut également être ressenti comme un moyen de gérer son stress, de se faire plaisir, de se concentrer, d'améliorer son apprentissage ou encore de contrôler son appétit. C'est la dépendance psychologique qui, liée aux actions de la nicotine, procure plaisir, stimulation intellectuelle et action anxiolytique. C'est le renforcement positif qui induit rapidement la dépendance psychologique ou psychique (62).

### ➤ **Dépendance comportementale**

Cette dépendance n'est pas liée à la nicotine. Elle se traduit par une dépendance à la gestuelle, à une habitude. Lorsque le tabac est associé à des circonstances, à des personnes ou encore à des lieux qui suscitent l'envie de fumer : des soirées entre amis, la « pause-café », les apéritifs, en fin de repas etc. On parle de dépendance comportementale au tabac.

## **LES MARQUEURS DU TABAGISME : ÉVALUATION DE L'IMPRÉGNATION TABAGIQUE**

Étant un véritable facteur de risque, le tabagisme doit pouvoir être dépisté et quantifié. La déclaration du nombre de cigarettes fumées n'est pas suffisante pour évaluer précisément la quantité en substances toxiques absorbées. Les marqueurs tabagiques apportent une mesure objective de l'exposition au tabagisme notamment pendant la grossesse. En pratique courante, ils sont utilisés pour le contrôle de l'abstinence. Ils peuvent être utilisés pour quantifier l'impact du tabagisme passif. Les marqueurs biologiques sont constitués par des substances présentes dans la fumée du tabac et de ses métabolites.

Un marqueur idéal est essentiel pour la bonne évaluation de l'intoxication ou de l'abstinence tabagique. Pour se qualifier de marqueur idéal, il doit avoir une bonne spécificité et une bonne sensibilité, sa demi-vie doit être assez longue, son prélèvement facilement réalisable par le clinicien, avec des méthodes de dosage simples, rapides et peu coûteuses.

Nous pouvons distinguer deux catégories :

- les marqueurs spécifiques du tabac avec principalement la nicotine et la cotinine,
- les marqueurs non spécifiques provenant essentiellement de la fumée de cigarette comme le monoxyde de carbone, les thiocyanates et le cadmium (72,73).

### **6.1. Les marqueurs spécifiques**

La nicotine et ses métabolites sont des marqueurs spécifiques du tabagisme et peuvent être dosés dans les liquides biologiques par des méthodes colorimétriques, immunologiques et chromatographiques.

La méthode colorimétrique est simple et peu coûteuse et met en évidence les métabolites de la nicotine. La limite de cette méthode est l'absence de spécificité et de sensibilité : elle mesure indifféremment la cotinine et l'un de ses métabolites principaux, la trans-3-hydroxycotinine.

Les méthodes immunologiques et chromatographiques sont plus spécifiques et plus sensibles que les méthodes colorimétriques, mais leur coût et les modalités d'analyse complexes rendent difficile leur utilisation (74).

### ➤ **La nicotine**

Elle possède une demi-vie d'élimination courte allant de 40 minutes à 3 heures environ. On la retrouve dans le plasma, les urines, la salive, les cheveux la sueur et le lait maternel. Son dosage plasmatique réalisé en temps réel permet d'affirmer s'il y a une exposition au tabac immédiate ou non et ne distingue pas les fumeurs occasionnels. De plus, la nicotine est une molécule basique, son élimination urinaire dépend alors des faibles variations de pH urinaire. À pH alcalin, elle est réabsorbée au niveau du tubule rénal et retourne dans le sang. Ainsi, sa demi-vie courte et la variation de son élimination urinaire en fonction du pH ne font pas de la nicotine un marqueur idéal pour évaluer l'imprégnation tabagique.

### ➤ **La cotinine**

La cotinine est le métabolite principal de la nicotine. Elle est spécifique de l'exposition au tabac et possède une demi-vie longue, entre 15 à 30 heures selon les individus, ce qui permet de mettre en évidence une imprégnation tabagique jusqu'à trois jours après l'arrêt. Contrairement à la nicotine, la cotinine est une base très faible et son excrétion salivaire ou urinaire ne dépend pas du pH. C'est un marqueur idéal pour détecter l'abstinence tabagique, avec une sensibilité de 96-97% et une spécificité de 99-100% (73). Il est le marqueur biologique le plus couramment utilisé, sa présence dans un liquide biologique confirme un contact certain avec le tabac.

Une étude de Kaufman et *al.* montre que le taux de cotinine plasmatique chez la femme enceinte permet de détecter un tabagisme passif : plus l'environnement est tabagique, plus les taux de cotinine plasmatique sont élevés (75) . La cotinine sérique ou plasmatique est considérée comme le meilleur indicateur de l'intoxication tabagique.

Le dosage urinaire de la cotinine chez la femme enceinte permet de suivre le statut tabagique pendant la grossesse et de les sensibiliser aux conséquences du tabac chez le nouveau-né. Il est mieux accepté que le dosage plasmatique en raison de son caractère non invasif. L'obstacle majeur à l'utilisation de ce marqueur est l'absence de remboursement par la sécurité sociale.

La cotinine présente un grand intérêt dans les études sur le tabagisme et son sevrage, pour dépister les fumeurs des non-fumeurs, pour étudier le suivi du sevrage tabagique et enfin pour adapter un éventuel traitement de substitution. La mesure de la cotinine salivaire ou urinaire est préférée aux dosages sanguins car non invasive (7).

## **6.2. Les marqueurs non spécifiques**

Bien que non spécifiques, d'autres marqueurs ont cependant leur intérêt, d'autant que leur dosage couplé permet d'obtenir une bonne spécificité. Trois marqueurs sont principalement utilisés : le monoxyde de carbone, les thiocyanates et, à un moindre degré, le cadmium. Depuis peu, deux alcaloïdes du tabac, l'anabasine et l'anatabine, ont montré leur intérêt pour contrôler l'abstinence tabagique.

### ➤ **Le monoxyde de carbone**

Le monoxyde de carbone (CO) est un composé volatil produit lors d'une combustion incomplète des substances organiques. Sa demi-vie courte, entre 2 et 5 heures environ, permet d'évaluer l'imprégnation tabagique quelques heures précédant la mesure.

Il peut être dosé dans le sang sous forme lié à l'hémoglobine avec un seuil de positivité fixé à 1,7 % pour le tabagisme actif. Mais dans la pratique courante, c'est le CO dans l'air expiré qui est utilisé pour mettre en évidence un tabagisme actif. Il est possible d'effectuer sa mesure rapidement grâce à un analyseur de CO, appareil pratique, transportable et facile d'utilisation : le patient reste en apnée quelques secondes afin d'équilibrer les taux de CO sanguin et alvéolaire puis exerce une expiration forcée dans l'appareil. Doté d'une électrode sensible au CO, l'appareil affiche instantanément le résultat: il mesure le monoxyde de carbone par méthode électrochimique et exprime la valeur en ppm (parties par million) (73). La limite permettant de distinguer les fumeurs des non-fumeurs se situe à 8 ppm.

Il est cependant impératif d'analyser les conditions environnementales pour améliorer l'interprétation des résultats et notamment en présence d'un résultat compris entre 5 et 10 ppm. En effet, le CO n'est

pas seulement présent dans la fumée de cigarette mais également produit par les appareils de chauffage mal réglés ou défectueux, par le gaz d'échappement des automobiles ou encore lors des incendies. Il faut également tenir compte de l'état du patient car le résultat est non interprétable en cas d'insuffisance respiratoire chronique, d'emphysème ou encore d'hyperventilation due par un exercice physique intense (73).

L'analyse de ce dosage est rapide, simple et peu coûteuse, ce qui fait du monoxyde de carbone un marqueur idéal malgré un manque de spécificité.

#### ➤ Thiocyanates

Les thiocyanates sont produits à partir du cyanure d'hydrogène et des nitriles présents dans la fumée de cigarette. L'acide cyanhydrique (ou cyanure d'hydrogène) est métabolisé par des enzymes hépatiques connues sous le nom de *thiosulfate sulfure transférase* ou rhodanèse. Les thiocyanates ont une demi-vie d'élimination comprise entre 10 à 14 jours, permettant la mise en évidence d'un tabagisme en cours ou de confirmer une abstinence. Ils peuvent être dosés dans tous les liquides biologiques, notamment le sang, les urines, la salive par une méthode colorimétrique simple et peu coûteuse. Mais il existe des limites à l'interprétation du dosage des thiocyanates. Le taux peut s'élever après une consommation importante de choux, amandes, navets, moutardes, maïs, ail due à la présence de composés cyaniques éliminés sous forme de thiocyanates ce qui rend son dosage peu spécifique. Il est très difficile de définir une valeur seuil de positivité et différentes études ont démontré la faible sensibilité des thiocyanates. Les concentrations de cyanures observées chez un fumeur actif se situent entre 0,13 et 0,31 mg/L (76).

Pour affirmer un tabagisme actif, il est préférable de l'associer au dosage du taux de CO alvéolaire en raison de sa faible spécificité et sensibilité.

#### ➤ Cadmium

Le cadmium est un métal lourd principalement apporté par l'alimentation à raison de 10 à 35 µg/jour (abats, riz, fruits de mer) et également présent dans les expositions professionnelles et l'environnementales (77,78). On retrouve aussi ce métal dans les cigarettes, le tabagisme apporte 1 µg de cadmium chez le fumeur.

C'est un toxique cumulatif et néphrotoxique : il s'accumule au cours de l'existence au niveau du foie et du rein et possède une demi-vie très longue puisqu'il met 70 ans à être éliminé du corps. Ainsi, son dosage permet lors d'une autopsie d'estimer de manière rétrospective l'exposition au tabac.

Il est possible de doser ce métal dans le sang, le placenta, les urines et le méconium avec un temps d'analyse de 48 heures. Mais ce dosage reste peu utilisé (76).

#### ➤ Anabasine et Anatabine

Ce sont deux alcaloïdes du tabac, ayant une demi-vie longue de 16 heures pour l'anabasine et 10 heures pour l'anatabine. N'étant pas retrouvées dans les traitements de substitution nicotinique, le dosage de ces deux molécules est utile pour surveiller une abstinence au tabac lors du sevrage avec substitution nicotinique (79). L'anabasine et l'anatabine sont mesurées dans les urines par chromatographie en phase gazeuse associée à la spectrométrie de masse (73).

Lors de l'interprétation des résultats, il est important de garder à l'esprit que la quantité de nicotine absorbée pour un même nombre de cigarettes peut varier d'un patient à l'autre compte tenu des différentes sortes de tabac fumé, de l'intensité de l'inhalation et du nombre de bouffées par cigarette. Il est donc important d'utiliser différents marqueurs qui permettent d'obtenir une interprétation objective de l'imprégnation tabagique.

En pratique clinique, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande, après avoir obtenu l'accord du patient, d'utiliser la mesure la plus simple, facile d'utilisation et la moins contraignante pour le patient. La mesure du CO expiré répond parfaitement à ces critères et elle permet de manière simple et rapide de contribuer au renforcement de la motivation pour arrêter de fumer (80).

## **7. STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE DU SEVRAGE TABAGIQUE**

L'arrêt de la consommation tabagique apporte un bénéfice quel que soit l'âge du patient. Il réduit la mortalité, en particulier celle liée aux maladies cardiovasculaires et aux cancers broncho-pulmonaires. Les professionnels de santé sont des acteurs indispensables pour aider le patient à diminuer et arrêter sa consommation tabagique.

Pour ce faire, il existe une méthode appelée la « méthode des 5A » recommandées aux États-Unis par l'*Agency for Health Care Policy and Research* en 1996 et préconisée en 2004 par la conférence de consensus « Grossesse et tabac » de l'ANAES, facilement réalisable, détaillée et reconnue comme étant une des méthodes les plus efficaces dans l'aide au sevrage tabagique. Cette méthode est proposée aux professionnels de santé afin d'améliorer la prise en charge du patient qui souhaite arrêter de fumer et de les accompagner dans leur démarche. Elle s'appuie sur la publication du *National Institutes of Health* et du *National Cancer Institute* de 1989. La « méthode des 5A » se base sur cinq étapes clés :

- *Ask* : interroger le patient sur sa consommation de tabac,
- *Advise* : conseiller l'arrêt du tabagisme,
- *Assess* : évaluer la volonté et la motivation à l'arrêt du tabagisme,
- *Assist* : aider et soutenir,
- *Arrange* : organiser le suivi de l'aide au sevrage.

Afin d'améliorer l'accompagnement des patients dans le sevrage tabagique, la HAS a mis à disposition des professionnels de santé de nouvelles recommandations en octobre 2014 intitulées « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours. » (81,82). Tous les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, pharmaciens, chirurgiens-dentistes, infirmiers ou sages-femmes, doivent être impliqués dans la lutte anti-tabac.

### **7.1. Dépister le tabagisme : le conseil minimal**

Il est recommandé d'interroger systématiquement tous les patients sur leur consommation de tabac. Le conseil minimal est, comme son nom l'indique, une intervention minimale qui consiste à poser systématiquement deux questions « *Fumez-vous ?* » et si oui « *Souhaitez-vous arrêter de fumer ?* ».

Si la réponse est négative, il ne faut en aucun cas émettre un jugement de valeur. Le professionnel de santé se doit de faire preuve d'empathie, éventuellement donner une brochure d'information tout en évoquant sa disponibilité lorsque le patient sera prêt.



Si la réponse est positive, dans un climat de confiance établi, le praticien instaure un échange sur le tabagisme avec son patient en lui présentant les bénéfices de l'arrêt. Il planifie une consultation spécifique ultérieure.

À l'issu de ce conseil minimal, une documentation peut être remise au patient contenant des informations sur les outils d'aide à la cessation tabagique. Dans cette démarche, l'encouragement est très important.

Un simple conseil d'arrêt donné par un professionnel de santé augmente considérablement les chances d'arrêter de fumer (83). Enfin, il est recommandé de rechercher un tabagisme dans l'entourage direct du patient (82).

## 7.2. Évaluation initiale

Suite au conseil minimal, il est important d'évaluer plusieurs aspects qui peuvent influencer la réussite du traitement. Les recommandations de l'HAS incitent à évaluer notamment (83) :

- les co-consommations,
- les comorbidités anxieuses et dépressives,
- la consommation et la dépendance,
- la motivation à l'arrêt.

### ➤ Évaluer les co-consommations

Lors de l'évaluation initiale, il est important de rechercher la consommation éventuelle d'autres substances psychoactives (licites ou illicites) qui peut être associée au tabac : alcool, cannabis, opioïdes, cocaïne, médicaments détournés de leur usage (anxiolytiques, antidépresseurs, etc.). L'aide au sevrage tabagique peut être l'opportunité d'arrêter une autre addiction simultanée.

Il existe différents outils qui peuvent être utilisés en complément d'un examen clinique dans le but de dépister un éventuel mésusage, par exemple :

- pour le cannabis : le questionnaire DETC, version française du CAGE-cannabis, validé par le *National Institute on Drug Abuse* a été élaboré pour repérer un usage nocif du cannabis (Annexe 1),
- pour l'alcool : le questionnaire DETA (Annexe 2), version française du CAGE-alcool, est constitué de quatre questions et permet de mettre en évidence de façon simple un usage problématique d'alcool.

De plus, l'arrêt du tabagisme peut engendrer un risque de « remplacement de consommation » qui se traduit par l'augmentation de consommation d'une autre substance (cannabis, alcool etc.) pour compenser le manque de nicotine. La prise en charge des co-consommations, si elles s'existent, favorisera les chances de réussite du traitement.

### ➤ Évaluer les comorbidités anxieuses ou dépressives

Les troubles psychiatriques, anxieux et dépressifs, diminuent les chances de réussite du sevrage tabagique. Des études épidémiologiques ont montré que chez les patients souffrant de troubles psychiques, le risque concernant la consommation de tabac est deux fois plus important en

comparaison avec la population générale (84). Les troubles anxio-dépressifs sont fréquents notamment chez les fumeurs fortement dépendants.

Les professionnels de santé doivent s'intéresser et rechercher la présence de troubles anxieux ou dépressifs antérieurs ou concomitantes au tabagisme et suivre l'évolution des symptômes pendant le sevrage. Sans prise en charge, la dépression réduit les chances de succès d'arrêt du tabagisme et augmente les symptômes de manque. Les études mettent en évidence l'apparition de syndrome de sevrage tabagique plus intense chez les patients souffrant de troubles anxieux par rapport aux fumeurs sans troubles psychiatriques (81).

La recherche d'antécédents dépressifs et d'une présence de troubles anxio-dépressifs est particulièrement importante.

Dans le cadre d'un contexte dépressif, le thérapeute peut utiliser des auto-questionnaires pour étayer le diagnostic, tels que (80):

- *Hospital Anxiety-Depression scale* (HAD) (Annexe 3),
- Inventaire d'anxiété de Beck (BAI),
- Inventaire de dépression de Beck (BDI).

Ces auto-questionnaires font partie des recommandations de bonne pratique pour l'arrêt de la consommation tabagique de la HAS.

« Il est recommandé de repérer l'anxiété et la dépression éventuelles, antérieures ou concomitantes au tabagisme et de suivre l'évolution de ces troubles durant le sevrage tabagique. » (80)

### ➤ **Évaluer la dépendance**

Des outils peuvent être utilisés par le professionnel de santé pour aider à évaluer la dépendance au tabagisme. Parmi ces outils, on trouve le test de Fagerström et le test de Horn.

La dépendance physique à la cigarette est classiquement évaluée par le test de Fagerström (*Fagerström Test for Nicotine Dependence*, FTND) publié en 1991.

Le test de Fagerström est composé de six questions notées sur dix points :

1. Combien de temps après votre réveil fumez-vous votre première cigarette ?
2. Trouvez-vous difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où cela est interdit ?
3. À quelle cigarette de la journée renonceriez-vous le plus difficilement ?
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?
5. Fumez-vous à un rythme plus soutenu le matin que l'après-midi ?
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade, au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?

Il existe une version simplifiée du test de Fagerström, le *Heaviness of Smoking Index* (HSI) constitué de deux questions.

Le test simplifié de Fagerström :

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?
2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Le test de dépendance de Fagerström universellement utilisé et recommandé par la HAS est le plus connu des questionnaires pour évaluer la dépendance physique au tabagisme (81).

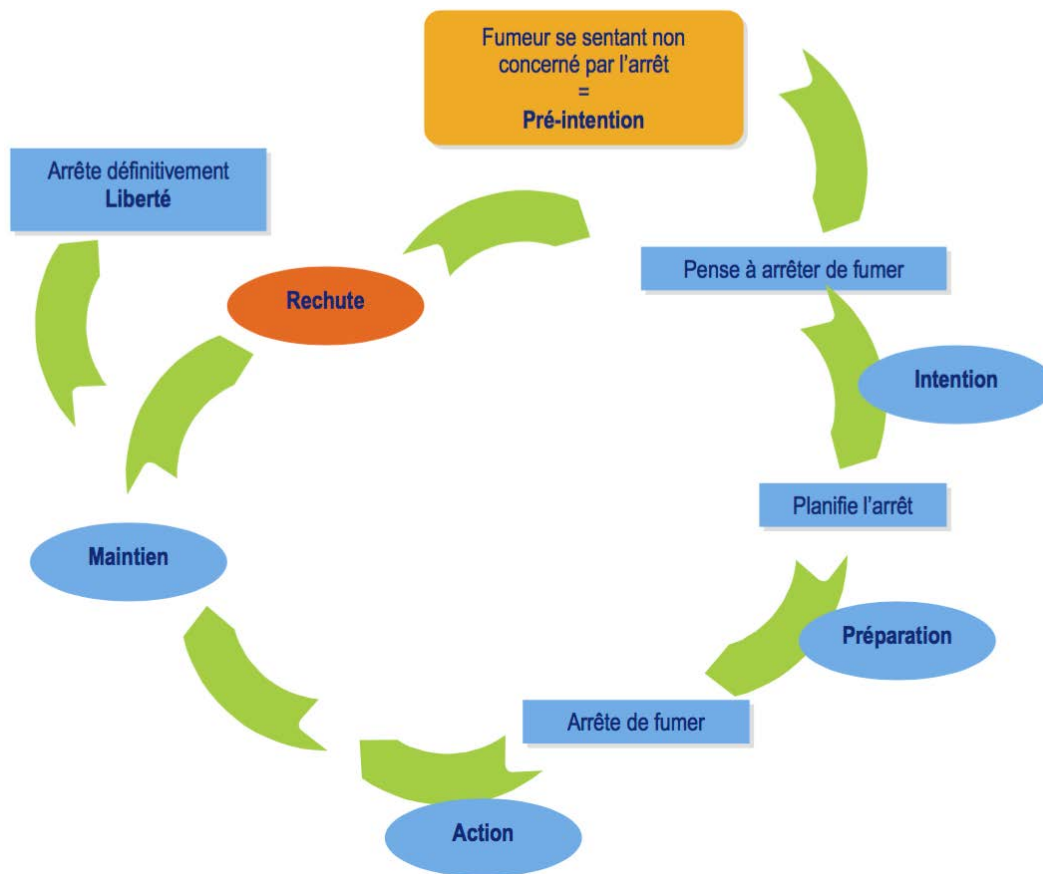
Le test de Horn quant à lui évalue la dépendance psychique liée au tabac. Il comporte 18 questions qui aident à interpréter la motivation et les raisons de la consommation.

D'autres outils ont été proposés comme la *Cigarette Dependence Scale* (CDS) ou échelle de dépendance à la cigarette de 2003, plus courant dans le cadre de travaux de recherche. Elle a été développée et validée en français puis traduite et validée en anglais (85). Il existe deux versions : une longue de douze questions (CDS-12) et une courte de cinq questions (CDS-5).

### ➤ **Évaluer la motivation à l'arrêt**

La motivation du patient peut être évaluée par le professionnel de santé à l'aide du modèle de Prochaska et DiClemente. Tout fumeur parcourt au fil des années un cycle dit « cycle de Prochaska » qui décrit l'évolution de la motivation. Prochaska et DiClemente ont établi une théorie dans laquelle ils mettent en évidence un changement comportemental au cours de la dépendance tabagique. Cette théorie suppose que le fumeur passe par plusieurs étapes de motivation avant d'arrêter sa consommation (86) (figure 16) :

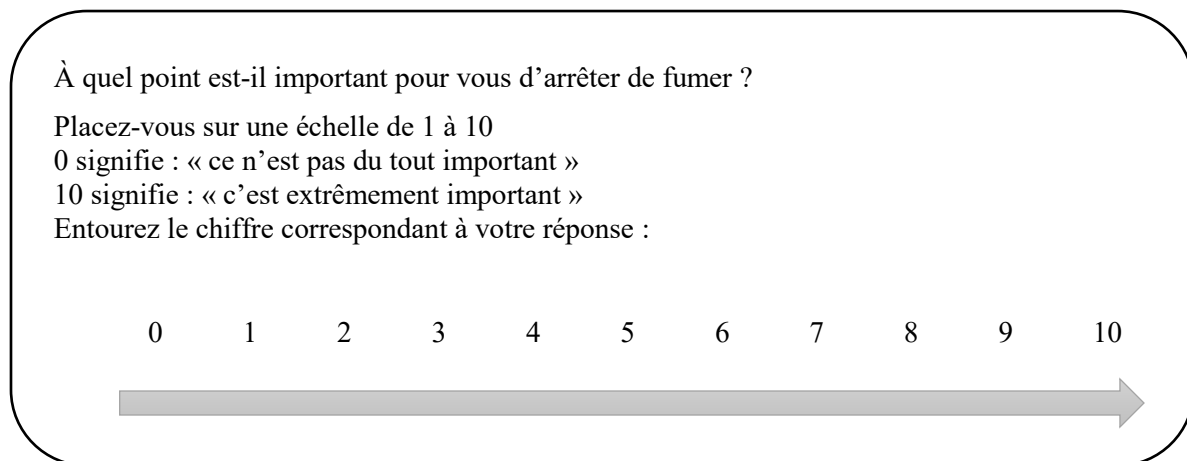
- Pré-intention : le patient n'a pas l'intention d'arrêter sa consommation tabagique, il ne perçoit pas le tabagisme comme un problème. Il est heureux ainsi et n'envisage pas d'arrêter.
- Intention : le patient commence à percevoir les inconvénients du tabac, des risques liés à sa dépendance. Il pense arrêter de fumer mais n'envisage pas de date.
- Préparation : le patient envisage d'arrêter : c'est la prise de décision. Il élabore la méthode pour y parvenir, fixe une date et organise son arrêt.
- Action : le patient modifie son comportement tabagique, il met en œuvre sa décision. Cette étape demande beaucoup d'attention et d'énergie. Des rechutes restent fréquentes.
- Maintien : le patient a fait des changements et s'efforce de prévenir ou d'éviter une rechute. L'effort est moins intense, le patient a de plus en plus confiance en ses capacités.
- Achèvement : l'abstinence persiste.



**Figure 16 : modèle en spirale des différentes étapes de changement de comportement au cours d'une dépendance de Prochaska et DiClemente (86)**

Lorsque le patient parvient à arrêter sa consommation, la dépendance persiste toujours occasionnant des risques de rechute. Le cycle de Prochaska rend compte que la rechute est la règle plutôt que l'exception, elle fait partie du processus d'arrêt. Le praticien doit alors analyser les situations qui incitent le patient à fumer, le « faux pas » sera dédramatisé et le patient déculpabilisé. Le suivi régulier et prolongé dans le temps dans le cadre d'entretien motivationnel est à encourager.

Des outils mis à disposition des professionnels de santé, peuvent aussi être utilisés en complément pour évaluer la motivation du patient. Ainsi, l'évaluation de la motivation peut se faire de façon très simple à l'aide d'une échelle visuelle analogique cotée de 0 à 10 (figure 17). Elle permet d'évaluer le désir d'arrêt du patient et d'apprécier son niveau de confiance en ses capacités de réussite (68).



**Figure 17 : échelle analogique d'évaluation de la motivation mis à disposition par l'HAS (80)**

Différents tests peuvent également être utilisés : test de Richmond, test de Khimji et Watts, échelle de Q-MAT.

Après le conseil minimal et l'évaluation de la motivation, l'HAS propose des méthodes afin d'améliorer la prise en charge du patient qui fume. Ces méthodes reposent sur l'accompagnement et le soutien psychologique. L'entretien motivationnel, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et les traitements de substitutions à la nicotine ont été particulièrement détaillés.

### **7.3. Entretien motivationnel**

L'entretien motivationnel (EM) est une approche clinique entre le thérapeute et son patient qui vise à promouvoir des changements comportementaux influençant la santé (arrêt du tabagisme, de l'alcool, faire de l'exercice physique, suivre un régime...) (87). C'est une méthode permettant d'identifier les propres motivations du patient au changement et à analyser son ambivalence (88). Cependant, adopter des nouveaux comportements signifie abandonner d'anciennes habitudes sans pour autant que l'effet escompté soit constaté immédiatement.

À l'origine, l'EM fut créé comme une préparation à un traitement afin d'augmenter la motivation et l'adhésion du patient. Aujourd'hui, après plusieurs recherches expérimentales ayant montrées son efficacité, il est reconnu comme une approche thérapeutique à part entière (88).

L'EM peut être associé aux TCC comme complément afin de les optimiser surtout si le patient est peu enclin au changement.

### **7.4. La Thérapie Cognitivo-Comportementale**

Dans la prise en charge psychologique et comportementale, on trouve la TCC. Cette thérapie intervient à un niveau comportemental, cognitif et émotionnel. Elle a pour but de diminuer les rechutes et de favoriser le maintien de l'abstinence par un nouvel apprentissage. Elle peut être utilisée seule ou en association avec une prise en charge pharmacologique. La TCC est utile lors des trois étapes de l'arrêt tabagique : préparation, sevrage, prévention de la rechute.

C'est un soutien psychologique, une thérapie qui cherche à modifier les comportements inadaptés du patient pour les remplacer par un autre comportement. Elle est envisageable que si la personne désire modifier son comportement. Fumer est un comportement appris, maintenu par une dépendance et renforcé par des facteurs environnementaux. Il faut apporter des modifications aux habitudes fortement liées au comportement tabagique, ainsi le rôle du praticien dans cette thérapie est d'accompagner et d'aider la patiente à progresser dans l'apprentissage du changement. Elles permettent un travail sur l'estime de soi, sur la confiance en ses capacités de réussite.

Les TCC sont des techniques validées et recommandées dans l'aide à l'arrêt du tabac et de prévention des rechutes. C'est une thérapie longue qui nécessite plusieurs consultations approfondies et un suivi rigoureux.

## **7.5. Le traitement nicotinique de substitution**

Chez le fumeur dépendant à la nicotine, les traitements nicotiques de substitution (TNS) sont recommandés en première intention dans toutes les stratégies d'aide à l'arrêt de la consommation, aussi bien pour un arrêt total immédiat que pour un sevrage progressif, en association à un accompagnement (soutien psychologique, TCC etc.) (81). Ils sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à la nicotine.

Avant de commencer un TNS, il convient d'évaluer la dépendance tabagique afin de ne pas sous-évaluer la consommation du patient, source d'échec du traitement.

### **➤ Les différentes formes galéniques des TNS**

Les TNS sont disponibles en France sous forme de patchs ou timbres transdermiques, de gommes à mâcher, de spray buccal, d'inhalateur, de pastilles sublinguales ou de comprimés à sucer. Ces différentes formes galéniques peuvent être associées entre elles chez un patient très dépendant.

- Les patchs (ou timbres) transdermiques

Les patchs transdermiques permettent une diffusion lente et continue de nicotine à travers l'épiderme en pénétrant dans le flux sanguin. Ils ont l'avantage de produire une nicotémie relativement constante au cours du traitement. En assurant un approvisionnement régulier en nicotine, le patch évite les fluctuations de nicotémie, empêche la création et la multiplication de nouveaux récepteurs permettant ainsi de diminuer les sensations de manque.

**Tableau III : présentation des patchs transdermiques nicotiniques (89)**

**LES DISPOSITIFS TRANSDERMIQUES**  
*Absorption de la nicotine au niveau de l'épiderme*

FORME GALENIQUE	DOSAGES	MODE D'UTILISATION	EFFETS INDESIRABLES	CONTRE-INDICATIONS
<b>PATCH OU TIMBRE</b>	21mg/24h	Appliquer au lever sur une partie saine, sèche propre et glabre de la peau	Allergies cutanées	Non-fumeur
	14mg/24h		Trouble du sommeil pour les patchs 24 h	Pas de dépendance nicotinique
	7mg/24h			Etourdissement, céphalées, nausées, troubles du transit
	25mg/16h	Retirer avant le coucher pour les patchs 16 h	Intolérance cutanées	
	15mg/16h	Changer le site d'application tous les jours		
	10mg/16h			

Conseils :

- Il est préférable de changer le site d'application du patch tous les jours et d'éviter les zones où s'exerce une grande pression.
- Certaines démangeaisons ou irritations disparaissent spontanément en changeant la marque du patch. Si la zone d'irritation dépasse la surface du patch, il faut enlever le dispositif transdermique et consulter un médecin.
- En cas de transpiration excessive, pour éviter le décollement il est possible d'appliquer un pansement type Tegaderm®.
- Une perturbation du sommeil accompagnée d'insomnies peut être la conséquence d'une diffusion de nicotine nocturne. Il est alors recommandé d'utiliser un patch sur 16 heures (ou d'enlever le patch 24 heures au coucher).

- Les formes orales

Les formes orales ont une cinétique proche de la cigarette, entraînant une libération plus rapide de nicotine que les timbres. Elles permettent de calmer les fortes envies de fumer. La nicotine est absorbée par la muqueuse buccale à pH basique. Il faut éviter de manger ou boire en même temps que la prise car certaines denrées peuvent modifier l'absorption de la nicotine.

Les taux plasmatiques de nicotine obtenus avec les formes orales restent inférieurs à ceux obtenus par la consommation de cigarettes.

Tableau IV : synthèse des différentes formes orales de TNS (89)

LES FORMES ORALES

*Absorption de la nicotine au niveau de l'épithélium buccal*

FORMES GALENIQUES	DOSAGES	MODE D'UTILISATION	EI	CI
<b>GOMME À MACHER</b>	2 mg 4 mg	Mâcher lentement en faisant des pauses et le garder contre la joue	Irritations buccales  Hoquet	Non-fumeur  Pas de dépendance nicotinique
<b>TABLETTES SUBLINGUALES</b>	2 mg	Laisser fondre sous la langue, 1 à 2 cp/ prise  Ne pas dépasser 30 cp/ jour	Aphtes	Hypersensibilité à la nicotine ou à l'un des excipients
<b>COMPRIMÉ À SUCER</b>	2 mg 4 mg	Placé d'un côté de la langue à l'autre jusqu'à dissolution complète  Ne pas dépasser 15 cp/ jour	Brûlures gastriques  Maux de tête	
<b>PASTILLES À SUCER</b>	1,5 mg	Ne pas dépasser 30 pastilles / jour	Nausées  Troubles digestifs	
<b>INHALEUR</b>	10 mg par cartouche	Aspirer l'air chargée de microgouttelettes de nicotine  Ne pas dépasser 12 cartouches par jour	Palpitations	
<b>SPRAY BUCCAL</b>	1 mg par dose	Pulvériser dans la bouche en évitant le contact avec les lèvres  Ne pas inspirer au moment de la vaporisation  4 pulv. max par heure sans dépasser 2 pulv. par prise		



### Les gommes à mâcher : conseils

- Il est important de rappeler que l'efficacité de la nicotine libérée par la gomme est optimale lors de la mastication car elle est absorbée par diffusion à travers la muqueuse buccale.
- Il faut éviter de mâcher vigoureusement la gomme mais à l'inverse mâcher doucement, lentement et de façon intermittente car la nicotine déglutie avec la salive atteint l'estomac et l'intestin où elle est inactivée et donc sans effet (89). Elle doit être conservée dans la bouche entre 20 et 30 minutes.
- Le nombre de gommes à mâcher par jour est généralement de 8 à 12 gommes.

Les gommes sont présentes sous différentes saveurs : menthe fraîche, menthe glaciale, fruits rouges, orange, etc.

### Les pastilles à sucer, les comprimés à sucer ou les tablettes sublinguales : conseils

- Les comprimés à sucer sont à laisser fondre dans la bouche en les faisant passer régulièrement d'un côté à l'autre de la langue.
- Les pastilles sublinguales sont à laisser fondre sous la langue.
- Ils ne doivent pas être croqués ni mâchés. Leur dissolution est d'environ 20 à 30 minutes.

Comme pour les gommes, plusieurs saveurs existent : citron, menthe, réglisse etc.

L'efficacité des gommes, des comprimés à sucer, des pastilles sublinguales à dose équivalente est la même. Les effets indésirables souvent décrits sont les mêmes que les gommes à mâcher.

Il est important de rappeler au patient de ne jamais laisser les gommes, pastilles ou comprimés à la portée des enfants car il est à craindre qu'ils soient confondus avec des friandises.

### L'inhalateur : conseils

Il se présente sous la forme d'un embout buccal dans lequel on insère une cartouche poreuse contenant 10 mg de nicotine. La nicotine est inspirée via l'aérosol. L'effet principal de l'inhalateur réside en une aide comportementale adaptée aux personnes pour lesquelles la gestuelle est très importante car il restitue la gestuelle du fumeur avec la cigarette.

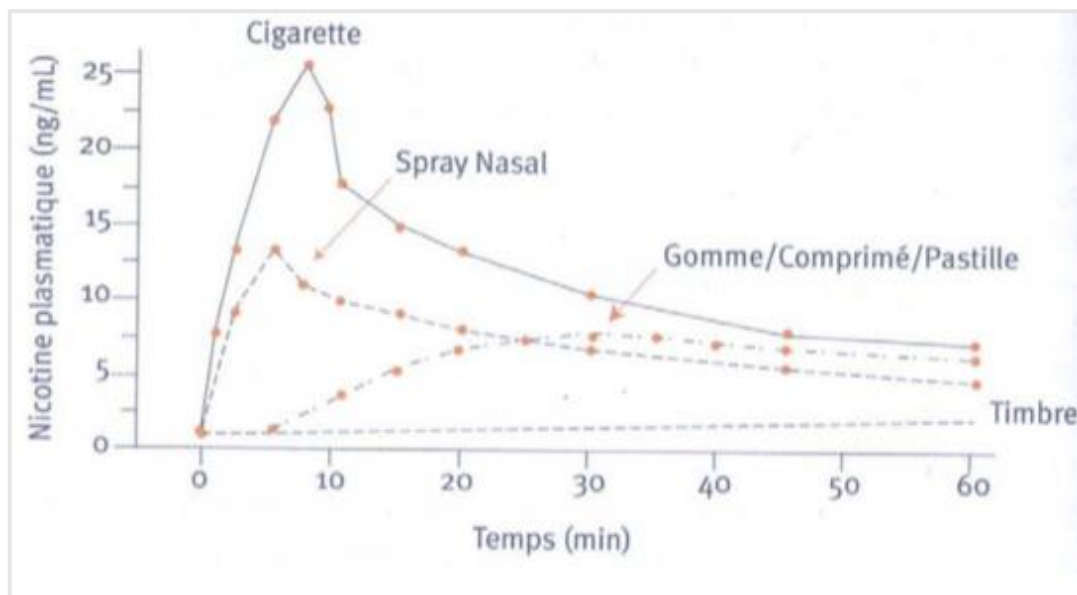
Les effets secondaires souvent rencontrés sont : toux, irritation buccale, rhinite, sinusite, congestion nasale, céphalée, nausée, vomissements, gastralgie et hoquet (90).

### Le spray buccal : conseils

- Il se présente comme une solution de nicotine pour pulvérisation buccale dosée à 1 mg par dose.
- Il est important d'amorcer la pompe lors de la première utilisation et de ne pas avaler sa salive pendant quelques secondes après la vaporisation.

#### ➤ **Mode d'action**

Contrairement à la cigarette, les substituts nicotiques permettent une diffusion plasmique de nicotine plus lente, progressive et continue (figure 18). Ils n'induisent pas de pics de nicotine ou « *shoot* » responsables en grande partie du phénomène de dépendance. Les récepteurs sont activés et saturés entraînant progressivement une diminution de leur nombre (figure 15). De plus, les concentrations cérébrales en nicotine sont plus faibles que celles obtenues avec la cigarette.



**Figure 18 : représentation schématique comparant les taux de nicotémie après consommation d'une cigarette et après utilisation des différentes formes galéniques de substituts (68,91)**

Comme le montre la figure 18, le spray nasal possède une pharmacocinétique plus proche de la cigarette entraînant un risque de dépendance non négligeable, raison pour laquelle il n'est plus commercialisé en France.

#### ➤ Posologie et durée du traitement

Pour obtenir une efficacité optimale, les substituts nicotiques doivent apporter au patient une quantité de nicotine proche de celle obtenue lors de la consommation de cigarettes et ils doivent être utilisés à des doses suffisantes pour éviter les symptômes de sevrage. La posologie doit être ajustée et adaptée au profil tabagique du patient. Le degré de dépendance sera donc apprécié via le nombre de cigarettes consommées quotidiennement ou via le test de Fagerström afin d'obtenir une estimation de la dose à administrer (72). De plus, les doses sont à ajuster suivant la survenue de signes de sur ou de sous-dosage (tableau V). Tout patient débutant un TNS doit être en capacité de reconnaître ces signes afin d'adapter au mieux son traitement.

**Tableau V : signes de sous-dosage et de surdosage à la nicotine (89)**

<b>SIGNES DE SOUS-DOSAGE</b>	<b>SIGNES DE SURDOSAGE</b>
Sensation de manque avec pensées obsédantes et impulsives pour la cigarette	Disparition de l'envie de fumer associée à un état nauséeux
Irritabilité	Aigreurs, douleurs abdominales
Agressivité	Diarrhée
Troubles du caractère	Sueurs
	Céphalée
	Bouche pâteuse
	Hyper-salivation
	Palpitations

En cas d'envie impérieuse de fumer, il n'est pas nécessaire d'enlever le patch pour consommer une cigarette car la nicotine continue à se diffuser pendant plusieurs heures. Avec l'avis d'un professionnel de santé, il est alors préférable d'augmenter la dose de nicotine, soit en ajoutant un deuxième patch, soit en prenant des substituts oraux (92). Rappelons que la HAS recommande d'associer les TNS dans le cadre du sevrage tabagique.

À l'inverse si la dose est trop importante, des signes de surdosage se font ressentir. Il est alors important de diminuer la dose en TNS (92).

En pratique, le risque de surdosage est rare contrairement au risque de sous-dosage qui peut susciter un sentiment d'inefficacité de la part des patients avec un risque d'abandon de la démarche de soin. Il est alors important d'en discuter avec son patient avant de démarrer le traitement.

La durée d'administration des TNS est au minimum de trois mois (durée suffisante pour prévenir les rechutes) jusqu'à six mois maximum (en fonction de la dépendance à la nicotine) (89). Les doses doivent être progressivement décroissantes, mais la durée du traitement est à adapter au profil du fumeur.

Si la dépendance est faible, le schéma thérapeutique peut être raccourci, en faisant attention de ne pas interrompre trop rapidement le traitement, source de rechute ou d'apparition des symptômes de sevrage.

En cas de forte dépendance, la diminution des doses peut entraîner des symptômes de sevrage. Il est alors préférable de reprendre la dose antérieure pendant quelques semaines avant de tenter une nouvelle diminution (92).

#### ➤ **Mode de délivrance**

En tant qu'acteur de la santé, le pharmacien officinal se doit de participer au repérage, dépistage et prise en charge des patients dépendants au tabac. Les TNS sont disponibles sans ordonnance, le pharmacien doit alors prendre en charge ou accompagner le patient demandeur d'aide au sevrage et qui souhaite prendre un TNS. Il peut s'aider d'outils, comme le test de Fagerström, pour mieux cibler la dépendance et adapter son conseil.

Ces traitements sont disponibles avec ou sans ordonnance médicale mais il est préférable de consulter un médecin spécialisé avant d'initier un TNS. Depuis le 1<sup>er</sup> novembre 2016, l'Assurance Maladie rembourse sur prescription les traitements de substitution à hauteur de 150 euros par année civile et par bénéficiaire (93). Pour cela, les traitements doivent être prescrits sur une ordonnance consacrée exclusivement à ces produits et aucun autre médicament ne doit figurer sur cette ordonnance.

La loi du 26 janvier 2016, élargie le droit de prescription des TNS à plusieurs professionnels de santé :

- les médecins,
- les sages-femmes,
- les médecins du travail,
- les chirurgiens-dentistes,
- les infirmiers,
- les masseurs kinésithérapeutes.

Enfin, le traitement de substitution à la nicotine est le premier traitement à avoir démontré une efficacité significative dans l'arrêt du tabagisme. Il permet d'atténuer les symptômes du sevrage tabagique facilitant le maintien et l'abstinence. Il est possible et même recommandé d'associer plusieurs formes galéniques entre-elles (par exemple un patch associé à des gommes à mâcher). Ainsi, le patient peut « auto-titrer » sa nicotémie sans ressentir le manque et vivre un sevrage « confortable » tout en diminuant progressivement et par palier le dosage (94). Les TNS sont utilisables chez tous les fumeurs, même chez la femme enceinte. Pour accompagner le patient dans son désir de changement, il faut tenir compte du stade où il se trouve car à chaque étape correspondent des modes d'intervention adaptés (81) comme présenté dans la figure 19 issue des recommandations de l'HAS 2017. L'arrêt total du tabagisme est l'objectif idéal, mais à défaut d'un arrêt complet, la réduction par les TNS aide et prépare l'arrêt total (95).



Figure 19 : sevrage tabagique: le parcours du patient qui souhaite arrêter de fumer (83)

Il est possible de fixer une date d'arrêt de la consommation tabagique avec le patient. Fixer une date n'est pas une obligation mais laisser un temps de préparation entre la décision et l'arrêt peut aider à mieux anticiper ce changement. La date d'arrêt est choisie par le patient suivant ses préférences : pendant les vacances ou un week-end par exemple.

## 7.6. Les traitements de seconde intention

Il existe d'autres traitements utilisés en dernière intention chez le fumeur lorsque les TNS se sont avérés inefficaces.

### ➤ La varénicline (Champix®)

La varénicline (Champix®) est un agoniste partiel des récepteurs nicotiniques et agit sur une fraction dit  $\alpha 4\beta 2$ . Elle mime l'action de la nicotine pour soulager les symptômes de manque et agit comme antagoniste partiel en désensibilisant les récepteurs ce qui diminue les sensations de plaisir liées au tabagisme (96). Champix® est un moyen supplémentaire de l'arrêt tabagique utilisé en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des TNS. C'est une spécialité réservée aux sujets ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström supérieur ou égal à 7) (97).

L'instauration du traitement nécessite une augmentation progressive des doses durant une semaine jusqu'à atteindre une dose fixe. L'arrêt se fait également de manière progressive.

Les principaux effets secondaires sont d'ordre digestif avec nausée, constipation, flatulences, des maux de tête et des troubles du sommeil. Mais l'utilisation de la varénicline peut aussi être associée à des effets indésirables graves, notamment des troubles neuropsychiatriques avec dépression, idées et comportements suicidaires, changements comportementaux, agitation etc. (80). Elle pourrait aussi être associée à des troubles cardio-vasculaires. En 2009, la commission de la transparence de la HAS, après avoir examiné la varénicline, a rendu les conclusions suivantes : « compte tenu des effets indésirables, en particulier ceux en relation avec le suicide et l'état dépressif, le rapport efficacité/effets indésirables de Champix® est moyen. Il ne doit être utilisé qu'en seconde intention, après échec des traitements nicotiques de substitution (TNS). » (80) C'est donc un traitement de deuxième intention et son usage nécessite un encadrement rigoureux (72).

Le Journal officiel du 27 avril 2017 inscrit Champix® sur la liste des médicaments remboursables dans l'indication « sevrage tabagique, en seconde intention, après échec des stratégies comprenant des substituts nicotiques chez les adultes ayant une forte dépendance au tabac (score au test de Fagerström supérieur ou égal à 7) » (98). Ce traitement est délivré uniquement sur prescription médicale et fait partie de la liste des traitements pris en charge par l'assurance maladie dans le cadre de la lutte contre le tabagisme (disponible et téléchargeable sur le site ameli.fr).

Les données publiées chez la femme enceinte sont peu nombreuses et des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Ainsi, à défaut d'essais suffisants, la varénicline n'est pas recommandée chez la femme enceinte. De plus, des études suggèrent le passage de la varénicline dans le lait maternel. La poursuite du traitement durant l'allaitement et donc à envisager au cas par cas selon la balance bénéfice/risque.

Si une patiente, traitée par varénicline, découvre qu'elle est enceinte, il faudra la rassurer quant au risque malformatif et lui proposer un autre traitement accompagné d'un suivi adapté pour éviter l'échec de la cessation tabagique (100).

### ➤ **Le chlorhydrate de bupropion (Zyban ®)**

Le chlorhydrate de bupropion (Zyban ®) est un dérivé amphétaminique stimulant du système nerveux central. Il appartient à la famille des antidépresseurs atypiques en inhibant la recapture de la noradrénaline et de la dopamine dans le système nerveux central (90). Il est utilisé dans le traitement de la dépression et de l'anxiété mais également dans le sevrage tabagique dont l'efficacité fut démontré dans plusieurs essais thérapeutiques (101). Il diminue le phénomène de récompense chez le fumeur.

Ses principaux effets indésirables sont d'ordre neurologique, psychiatrique et cutané. Il peut entraîner des troubles neuropsychiques (agressivités, dépressions, idées suicidaires), des réactions allergiques parfois graves (angiodèmes, syndromes de Stevens-Johnson), des dépendances et être responsable de malformations cardiaques en cas d'exposition de l'enfant à naître pendant la grossesse (102).

Les contre-indications doivent être scrupuleusement respectées (103):

- antécédent d'hypersensibilité,
- troubles convulsifs évolutifs, antécédents de convulsion,
- tumeur du système nerveux central,
- troubles bipolaires,
- sevrage alcoolique, sevrage des benzodiazépines et produits apparentés,
- traitement par IMAO,

- insuffisance hépatique sévère,
- anorexie, boulimie.

Il peut y avoir un mésusage du Zyban® dans un but psychostimulant et il est donc recommandé que chaque praticien signale tout usage détourné ou toute dépendance au produit : « Tout médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme a l'obligation de signaler immédiatement d'une part aux CEIP (centres d'Evaluation et d'Information sur les pharmacodépendances) tout cas de pharmacodépendance ou d'abus grave, d'autre part aux CRPV (Centre Régionaux de Pharmacovigilance tout effet indésirable grave). » (101)

Les données scientifiques publiées chez les femmes enceintes exposées au bupropion en début de grossesses sont nombreuses et rassurantes sur le plan malformatif. Mais, le traitement est souvent arrêté lors de la découverte de la grossesse ce qui rend les données au cours du deuxième ou troisième trimestre peu nombreuses (104). Ainsi, il est préférable de ne pas utiliser le bupropion en cours de grossesse en raison de ses propriétés amphétaminiques et de ses effets indésirables.

Au vu des effets indésirables importants et de l'efficacité moindre par rapport aux TNS, la varénicline et le bupropion sont des traitements de seconde intention finalement peu utilisés dans la démarche de soins de l'arrêt du tabac.

## **7.7. Les traitements alternatifs**

Il s'agit de méthode à caractère empirique, avec un effet non scientifiquement démontré ou insuffisamment démontré.

### **➤ Homéopathie**

Il n'y a actuellement aucune donnée scientifique validée concernant l'efficacité de l'homéopathie dans la cessation tabagique. Mais en l'absence de contre-indications et d'effets indésirables, l'homéopathie peut être utilisée chez le fumeur pour l'aider à diminuer sa consommation tabagique et les symptômes de manque associés. Le tableau VI présente les principales souches homéopathiques utilisées de manière empirique dans le sevrage tabagique (43).

**Tableau VI : principales souches homéopathiques ayant une action sur le tabagisme (43)**

SOUCHE	INDICATION
<i>Caladium seguinum</i> 9 CH	Lutte contre l'anxiété, l'irritabilité, l'envie impérieuse de fumer, les vertiges
<i>Lobelia inflata</i> 5 CH	Entraîne un dégoût de la cigarette
<i>Nux vomica</i> 9 CH	Diminuer l'agressivité Rééquilibre des troubles psychiques
<i>Tabacum</i> 9 CH	Agit sur les difficultés de concentration, troubles du sommeil, troubles du transit, migraines
<i>Gelsemium sempervirens</i> 9 CH	Lutte contre les tremblements, l'humeur changeante, l'anxiété
<i>Staphysagria</i> 9 CH	Atténue le sentiment de frustration, colère, irritabilité
<i>Anacardium orientale</i> 5 CH <i>Antimonium crudum</i> 5 CH	Évite les grignotages entre les repas
<b><u>Posologie</u> : 5 granules trois fois par jour avant les repas, à laisser fondre sous la langue, jusqu'à disparition des symptômes.</b>	

➤ **Phytothérapie**

Comme pour l'homéopathie, aucune étude de phase I à III n'a été réalisée pour évaluer l'efficacité de la phytothérapie dans le sevrage tabagique. Mais certaines plantes utilisées seules ou en associations peuvent aider le patient désireux de diminuer ou arrêter sa consommation tabagique.



**Tableau VII : principales plantes utilisées dans le sevrage tabagique (43)**

PLANTES	INDICATIONS	POSOLOGIES
<p><b>Ballote</b> (<i>Ballota nigra</i>)</p>	<p>Propriétés sédatives, anxiolytiques, antidépressives, antispasmodiques</p>	<p>En infusion : 2,5 g pour ¼ de litre d'eau par jour ou 5 g pour ½ litre d'eau par jour, à prendre trois fois par jour.</p>
<p><b>Kudzu</b> (<i>Pueraria montana</i>)</p>	<p>Propriétés spasmolytiques, calmantes et détoxifiantes</p>	<p>Deux gélules d'extrait sec à 100 mg, matin et soir pendant trois semaines ou 60 gouttes d'extrait fluide dans un verre d'eau 3 à 6 fois par jour ou 3 g de racine dans un verre d'eau.</p> <p>CI en cas de cancer du sein (présence des isoflavones avec des effets mimant les œstrogènes)</p>
<p><b>Marrube blanc</b> (<i>Marrubium vulagre</i>)</p>	<p>Propriétés fluidifiantes, expectorantes et antiseptiques des bronches, calme les palpitations cardiaques</p>	<p>Infusion : 1,5 g de parties aériennes séchées dans 150 à 200ml d'eau chaude, 3 fois par jour avant les repas</p> <p>Ne pas utiliser chez la femme enceinte (peut stimuler l'utérus : action abortive)</p>
<p><b>Mauve</b> (<i>Malva sylvestris</i>)</p>	<p>Adoucissante des voies respiratoires, calme l'inflammation, évite la constipation</p>	<p>En infusion : 1,5 à 2 g de fleurs de mauve séchées dans 200 ml d'eau chaude, 2 à 3 fois par jour</p>
<p><b>Valériane</b> (<i>Valeriana officinalis</i>)</p>	<p>Propriétés sédatives, anxiolytiques, donne un goût désagréable à la cigarette</p>	<p>Gélule de 400 à 600 mg, 30 minutes avant le coucher</p> <p>Infusion : 2 à 3 g de racine séchée dans 150 ml d'eau bouillante, 30 minutes avant le coucher</p> <p>À éviter chez la FE, allaitantes et chez les enfants.</p>

### ➤ Aromathérapie

Les huiles essentielles peuvent être utilisées pour diminuer les envies de fumer et les symptômes de manque. L'inhalation à même le flacon de certaines huiles essentielles peut être pratiquée dans le cadre du sevrage tabagique. À chaque envie irrésistible de fumer, il est conseillé d'inhaler calmement de la menthe poivrée, de l'ylang-ylang et du poivre noire et de pratiquer trois inspirations profondes.

Le pharmacien peut proposer un inhalateur avec une cartouche imbibée d'huile essentielle de poivre noire ou de menthe poivrée. À noter que l'aromathérapie est contre-indiquée chez la femme enceinte.

### ➤ Les méthodes non-médicamenteuses

Les traitements non-médicamenteux représentent des compléments intéressants aux traitements médicamenteux. Ils regroupent la prise en charge du stress par le yoga, des séances de relaxation, de la respiration abdominale et des médecines parallèles comme l'acupuncture, l'hypnose ou la sophrologie. Bien que ces approches possèdent un bénéfice non établi, elles n'ont pas montré de risque majeur à ce jour et ne sont donc pas contre-indiquées (83,105).

## 7.8. La cigarette électronique

Perçue comme une alternative pour arrêter de fumer, la cigarette électronique (CE) reproduit le courant primaire (106). La CE fut imaginé pour la première fois en 1963 par Herbert A. Gilbert mais la première CE apparaît à l'initiative d'un pharmacien chinois, Hon Lik dans les années 2000. Commercialisée en 2003, deux brevets sont rapidement déposés en 2005 et 2009.

La CE (ou dispositif électronique de vapotage) est destinée à inspirer de la vapeur obtenue par échauffement d'une solution liquide (107). Elle est constituée de trois parties :

- une batterie au lithium,
- une chambre de vaporisation (atomiseur) comportant une résistance,
- une cartouche contenant un liquide (appelé e-liquide).

La résistance de l'atomiseur chauffe le liquide pour le vaporiser dont le point d'évaporation est proche de 50 °C permettant lors d'une aspiration d'être inhalé (108). L'aérosol est formé d'un grand nombre de microgouttelettes donnant l'aspect de la fumée d'une cigarette mais qui est sans odeur. Le liquide est aromatisé et modulable selon l'envie, il contient différentes concentrations de nicotine mais il en existe sans nicotine. De nombreux modèles, tailles, formes, couleurs et d'accessoires existent qui font de la CE un objet au *design* travaillé. La CE possède de nombreux avantages comparés à la cigarette traditionnelle : elle contient très peu de substances cancérigènes et toxiques et ne dégage pas l'odeur caractéristique du tabac fumé.

Le Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) convenait dans son avis d'avril 2014 que le e-liquide présentait un faible niveau de toxicité. En effet, sont présents deux composés non-négligeables :

- 80 % de propylène glycol réputé irritant et considéré par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) comme excipient à effet notoire,
- 20 % de glycérine végétale qui une fois chauffée produit de l'acroléine, composé retrouvé dans le tabac et susceptible de perturber les poumons et le système cardiovasculaire (90).

Ces deux composés mélangés dans un faible pourcentage d'alcool et d'eau, permettent de produire la vapeur de la CE et de transporter la nicotine éventuellement présente (le e-liquide peut contenir de la nicotine qui en général, ne dépasse pas le taux de 40 mg/ml soit environ 4 %).

L'alcool éthylique, utilisé comme solvant pour les arômes et facilite le mélange des deux composés visqueux, produit la sensation de *throat hit* ou picotement au niveau de la gorge, sensation souvent recherchée par les fumeurs.

Le propylène glycol est un composé synthétique, incolore qui présente une grande affinité pour l'eau. À température ambiante il est peu volatil mais se vaporise facilement pour des températures proches de 60°C. C'est un additif largement présent dans l'alimentation identifiable sous la dénomination E1520 mais également présent dans les cosmétiques et les produits pharmaceutiques. Il a été montré que cette molécule ne présente pas de toxicité aiguë ni chronique et n'est ni mutagène ni carcinogène.

La glycérine végétale est un liquide très visqueux, incolore qui présente également une très grande affinité pour l'eau. Elle est également utilisée comme additif alimentaire sous la dénomination E422 ainsi que dans les produits cosmétiques et pharmaceutiques au même titre que le propylène glycol. Pour des températures voisines des 50 à 60 °C, la glycérine végétale ne présente pas de toxicité. En revanche, à 250°C elle peut produire de l'acroléine, substance très irritante qu'on retrouve dans la fumée de cigarette. L'absence de réglementation particulière concernant la fabrication des e-liquides ou des CE peut aboutir à la présence d'impuretés dans la composition des solvants ou à des dispositifs de mauvaise qualité pouvant chauffer jusqu'à 150 °C et donc former une faible quantité d'acroléine (qui est nettement inférieure que dans la fumée de cigarette) (7).

Ces composés n'ont pas fait preuve de toxicité hormis des effets irritants sur la muqueuse des rongeurs et les voies respiratoires (109,110).

L'absence de réglementation concernant la fabrication des CE peut amener les fabricants, au vu de la grande concurrence du marché, à utiliser des ingrédients à faible coût et de qualité médiocre contenant des impuretés. Une récente étude de Allen et *al.* de 2017 montre la présence de diacétyl, de 2,3-Pentanedione et d'acétoïne dans les composants chimiques servant à la fabrication des arômes (111). La recherche de ces composants et en particulier de diacétyl n'est pas anodine. L'ingestion de cette substance ne présente aucune toxicité mais l'inhalation de diacétyl chauffé peut entraîner des pathologies du système respiratoire pouvant aller jusqu'à une transplantation pulmonaire (112). En France, la norme AFNOR XP-300-2 interdit son utilisation dans les CE mais le produit peut être néoformé lors du chauffage (113).

Une étude récente de 2016 menée en laboratoire sur des cellules humaines montre une altération des cellules épithéliales de la bouche et du poumon après une exposition à la vapeur de CE (112). Ces travaux démontrent la non-innocuité de la vapeur de CE mais ne permettent pas de comparer les risques attribuables à la cigarette et ceux potentiels de la CE.

Il est donc nécessaire de suivre rigoureusement les effets indésirables de la CE en raison de la présence de substances pharmacologiquement actives mais l'usage de la CE reste un outil de réduction des risques et des dommages liés au tabagisme. Bien que les données scientifiques sur le rapport bénéfice-risque de la CE soient encore peu nombreuses, nous savons que la CE ne contient que très peu de produits chimiques comparée aux 5 000 substances nocives présentes dans la fumée de cigarette.

Par contre, certaines données de cohortes tendent à montrer que chez certains adolescents non-fumeurs, la CE favorise un risque d'initiation au tabagisme (114). En 2013, une enquête réalisée à Paris a révélé parmi 3 279 adolescents âgés de 12 à 19 ans 17,9 % expérimentateurs de la CE dont 10 % non-fumeurs (115).

Enfin, l'expérimentation de l'e-cigarette est déclarée par 24,5 % des 15-75 ans en 2016. Cette expérimentation est nettement plus fréquente chez les fumeurs (54,4 %) que les non-fumeurs (8,5 %).

L'INPES a exploré les raisons de l'utilisation de la cigarette électronique parmi les vapoteurs et les principales évoquées sont :

- la dépendance à la nicotine,
- le coût inférieur à celui de la cigarette,
- la santé avec des effets moins nocifs que la cigarette,
- la liberté d'usage dans les lieux où la cigarette est interdite,
- le respect des autres,
- le goût et ses arômes modifiables,
- la simple curiosité.

L'analyse des évolutions par classe montre une baisse significative du vapotage quotidien et occasionnel entre 2014 et 2016 et notamment parmi les 15-24 ans passant de 2,1% à 1,2% (116). Plusieurs hypothèses peuvent expliquer l'essoufflement du développement de l'e-cigarette (116) :

- le produit n'attire pas de nouveaux consommateurs,
- un phénomène de mode qui a tendance à s'estomper chez les plus jeunes en 2016.

La loi de santé 2016 interdit la publicité des CE, la vente aux mineurs et le vapotage dans les établissements scolaires, les lieux de travail et les transports depuis le 1<sup>er</sup> octobre 2017 (116).

D'autre part, les CE sont considérées par l'ANSM comme des produits de consommation courante et ne peuvent donc pas être vendues en pharmacie. À ce jour, aucun fabricant n'a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et donc aucune CE ou flacon de recharge ne dispose en France d'une AMM en tant que médicament. Dans l'hypothèse où ce dispositif obtiendrait une AMM en tant que médicament, la CE relèverait alors de dispositif médical, en tant que dispositif médical d'administration d'un médicament et la vente ainsi que leur dispensation au public seraient alors réservées aux pharmacies (117).

Malgré les incertitudes et en attendant des validations scientifiques, le fumeur qui s'interroge sur l'e-cigarette doit être informé et accompagné s'il souhaite l'utiliser (118). L'attrait de ce dispositif pousse les professionnels de santé à donner des informations voire encadrer sa consommation (119). Cependant, les traitements de sevrage tabagique validés et recommandés par l'HAS doivent toujours être présentés et proposés en première intention. Libre au fumeur de choisir la méthode qu'il souhaite utiliser.

« Il manque encore beaucoup de données pour assurer la sécurité d'un produit qui sera toujours moins toxique que la fumée du tabac, mais toujours plus toxique que de ne rien prendre. » (113)

Enfin, face au recul des ventes de cigarettes traditionnelles, les industriels redoublent d'imagination en élaborant un nouveau dispositif qui, selon les fabricants, serait potentiellement moins nocif que la cigarette. Ainsi, après l'essor de la CE nous assistons à une nouvelle forme de consommation de nicotine : le tabac chauffé. Aucune étude scientifique ne permet d'évaluer ce mode de consommation du tabac à ce jour.

## **7.9. Thérapeutiques à venir**

Nombreuses sont les recherches sur le développement de nouvelles thérapies contre le tabac. Ainsi, de nombreuses études se penchent sur la prise en charge des drogues par la vaccination et cette voie n'exclut pas la nicotine. Plusieurs essais cliniques de vaccins anti-nicotine laissent penser qu'ils pourraient augmenter le taux de réussite du sevrage tabagique. Il s'agit d'une immunothérapie active qui repose sur la formation par l'organisme d'anticorps aptes à reconnaître et à capter la nicotine qui circule. Le complexe anticorps-nicotine empêche ainsi le passage à travers la barrière hémato-

encéphalique de la nicotine et d'atteindre les récepteurs nicotiques cérébraux : les sensations psychologiques induites par la nicotine sont donc diminuées ou réduites (7,120).

Les alcaloïdes mineurs du tabac comme l'anabasine, l'anatabine et la nornicotine pourraient être utilisés en tant que substituts dans le sevrage tabagique mais des travaux supplémentaires sont nécessaires pour affirmer cette possibilité (7).

# PARTIE II : LE TABAGISME ET LA GROSSESSE

## RISQUES ET PRISE EN CHARGE

*Synthèse de la littérature*

## 1. GROSSESSE ET USAGES DE SUBSTANCES PSYCHOACTIVES

La consommation de substances psychoactives au cours de la grossesse peut avoir des conséquences néfastes sur le déroulement de la grossesse et le devenir de l'enfant. En France en 2010, on estime que durant la grossesse :

- 24 % des femmes enceintes fumaient du tabac quotidiennement et 17 % au troisième trimestre (121,122),
- un tiers des femmes enceintes a déclaré avoir bu des boissons alcoolisées au moins une fois au cours de leur grossesse (la prévalence de l'alcoolisation excessive est de 1 à 7 % et l'alcoolisation quotidienne inférieure à 0,5 %) (122),
- entre 1 à 3 % des femmes enceintes ont déclaré avoir fumé du cannabis au cours des douze derniers mois (110,111),
- 0,5 à 3 % des femmes ont déclaré consommer de la cocaïne durant leur grossesse (123).

Bien souvent, la fréquence de la consommation avouée est largement inférieure à celle que l'on trouve si l'on effectue des dosages toxicologiques chez la mère ou le nouveau-né (sang, urine ou cheveux). Le manque voire l'absence de suivi médical au cours de la grossesse conduit à différentes complications obstétricales, néonatales et à plus long terme peut induire des troubles de développement chez l'enfant (tableau VIII). De plus, la consommation simultanée de plusieurs substances aggrave les risques pour la mère, le fœtus et le futur enfant (123).

**Tableau VIII : consommation de tabac, cannabis, cocaïne ou héroïne par la femme enceinte durant la grossesse et ses conséquences possibles (123)**

SUBSTANCES PSYCHOACTIVES	EFFETS
<b>TABAC</b>	<p><b><u>Effets possibles sur la grossesse :</u></b></p> <p>Avortement spontané  <i>Placenta praevia</i>  Mort fœtale <i>in utero</i> accru</p> <p><b><u>Effets possibles sur le fœtus :</u></b></p> <p>Retard de croissance intra-utérin  Prématurité  Hypotrophie  Risque de syndrome de sevrage a minima à la naissance  Risque de mort subite du nourrisson</p> <p><b><u>Effets possibles ultérieurs :</u></b></p> <p>Troubles de la croissance (obésité)  Troubles respiratoires (asthme)  Troubles de l'apprentissage (verbal, mémoire)  Troubles de l'attention  Troubles de la mémoire  Troubles psychiatriques (symptômes dépressifs, anxieux ou troubles du comportement)</p>

<p style="text-align: center;"><b>CANNABIS</b></p> <p style="text-align: center;"><i>Les effets possibles du cannabis sur la grossesse et l'enfant sont actuellement controversés</i></p>	<p><b><u>Effets possibles sur la grossesse :</u></b>  Accouchement prématuré  Le cannabis peut masquer les nausées et donc retarder la reconnaissance de la grossesse (la femme enceinte peut continuer ses habitudes de vie à risque pour le développement du fœtus)</p> <p><b><u>Effets possibles sur le fœtus :</u></b>  Retard de croissance intra-utérin  Troubles de la croissance (taille, poids, périmètre crânien)  Risques de sevrage à la naissance  Risque de mort subite du nourrisson</p> <p><b><u>Effets possibles ultérieurs :</u></b>  Troubles du sommeil  Troubles de l'apprentissage scolaire  Troubles de l'attention  Troubles de la mémoire à court terme chez l'enfant de 3 ans  Troubles des fonctions exécutives : troubles de la flexibilité et de la planification encore présents à 14 ans  Troubles psychiatriques : troubles anxieux et dépressifs augmentés à 10 ans  Conduites addictives : à 14 ans, risque accru de consommation de cannabis par rapport à un adolescent non exposé <i>in utero</i>  Parfois trouble du comportement, conséquence des troubles psychiatriques majorés</p>
<p style="text-align: center;"><b>COCAÏNE</b></p>	<p><b><u>Effets possibles sur la grossesse :</u></b>  Risque accru d'hématomes rétro-placentaires  Rupture prématurée des membranes  Augmentation de la fréquence des avortements spontanés  Accouchement prématuré  Complications cardiovasculaires lors de l'accouchement (HTA, IM, AVC, troubles du rythme cardiaque)</p> <p><b><u>Effets possibles sur le fœtus :</u></b>  Troubles trophiques chez le fœtus  Syndrome de sevrage à la naissance</p> <p><b><u>Effets possibles ultérieurs :</u></b>  Troubles de l'attention type TDHA (trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention)  Troubles du langage  Troubles du comportement, notamment au moment de la préadolescence : distractibilité, imprévisibilité, hyperactivité, désorganisation, passivité</p>



<b>OPIACÉS</b>	<p><b><u>Effets possibles sur la grossesse :</u></b></p> <p>Avortement spontané  Accouchement prématuré  Risque de mort foetale in utero  Risque d'avortement spontané</p> <p><b><u>Effets possibles sur le fœtus :</u></b></p> <p>Risque relatif de retard de croissance intra-utérin x3  Risque de prématurité  Syndrome de sevrage chez le nouveau-né dans 60 à 90% des cas</p> <p><b><u>Effets possibles ultérieurs :</u></b></p> <p>Troubles du développement psychomoteur : QI moins élevé chez les enfants exposés à l'héroïne ou à la méthadone  Trouble de l'attention type TDHA</p>
----------------	---

Les femmes enceintes consommatrices de substances psychoactives sont très souvent inquiètes et culpabilisées, craintives de la stigmatisation. L'accompagnement par un professionnel de santé est d'une grande importance au vu des pressions multiples subies (124).

## **2. LE TABAC ET LA GROSSESSE : RISQUES DU TABAGISME GRAVIDIQUE**

Dans cette partie, le tabagisme chez la femme enceinte est analysé au travers de ses effets délétères sur l'évolution de la grossesse et de ses conséquences sur le développement embryonnaire et foetal.

### **2.1. Conséquences du tabagisme sur l'évolution de la grossesse**

Outre les complications pulmonaires, l'exposition au tabac pendant la grossesse augmente le risque d'avortement spontané, de grossesses extra-utérines (GEU), de placentas insérés bas, d'accouchements prématurés, d'hématomes rétro-placentaires et de diverses infections.

#### **➤ Avortement spontané**

L'avortement spontané plus communément appelé « fausse-couche » correspond selon l'OMS à l'expulsion de l'organisme maternel d'un embryon ou d'un fœtus avant 22 semaines d'aménorrhées ou pesant un poids inférieur à 500 grammes (125).

Le risque de fausse-couche est d'environ 10 % chez la femme non-fumeuse contre 20 % chez celle qui fume. Il est multiplié entre 1,5 et 3 suivant le nombre de cigarettes consommées et le risque augmente en cas de tabagisme passif (126).

La fausse-couche est la conséquence de plusieurs mécanismes (127) :

- diminution du flux sanguin utérin (diminution de la vascularisation utérine),
- endomètre impropre à la nidation,
- altération des ovocytes.

#### ➤ **Grossesses extra-utérines**

La grossesse extra-utérine (GEU) est la première cause de mortalité maternelle du début de grossesse. Environ 35 % des cas de GEU sont imputables au tabac (128,129). L'existence d'une relation causale entre le risque GEU et le tabagisme maternel a été montrée dans plusieurs études dont celle de Stergachis réalisée en 1991 et l'étude de Parazzini réalisée en 1992 (130) qui met en évidence un risque de GEU 40 % plus élevé chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses. En France, l'étude de Bouyer et *al.* confirme la relation entre la consommation tabagique et la survenue d'une GEU et évalue le risque attribuable de GEU liée au tabac compris entre 17 et 32 % (131,132).

Le rapport de l'Association des Médecins Britanniques (BMA) de 2004 explique qu'il existe une relation dose-effet : le risque de GEU existe même avec de faibles consommations et augmente avec le nombre de cigarettes consommées (59,128).

Pour une consommation quotidienne (63,65):

- inférieure à dix cigarettes, le risque-relatif (RR) est égale à 1,5,
- supérieure à vingt cigarettes, le RR est égal à 3,
- supérieure à trente cigarettes, RR est égale à 5.

Toutes les études cas-témoins réalisées depuis plus de vingt ans concernant la GEU concordent sur le lien tabac-GEU (126,129). Mais le mécanisme exact demeure incertain. Des études ont mis en évidence l'effet de la cotinine dans l'altération du renouvellement des cellules épithéliales des trompes de Fallope associée à des changements structurels et fonctionnels pouvant induire la GEU (133).

Des études expérimentales chez l'animal proposent un mécanisme physiopathologique possible (134) :

- diminution des battements ciliaires ;
- altération de la contractilité tubaire ;
- altération de l'adhésion de l'ovocyte au pavillon tubaire.

#### ➤ **Hématome rétro-placentaire ou *placenta abruptio***

L'hématome rétro-placentaire (HRP) se définit par un décollement de la jonction utéro-placentaire, dans la masse du placenta, par rupture d'une artère utéro-placentaire avec l'apparition d'un hématome entre le placenta et l'utérus. Le nombre de décollement prématuré du placenta normalement inséré est augmenté par le tabagisme maternel. La nicotine et les autres substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette augmentent la fragilité capillaire et possèdent un effet vasoconstricteur intervenant dans l'apparition d'HRP.

Une méta-analyse de Ananth concernant 1 358 083 grossesses a montré que l'incidence d'HRP globale est de 0,64 % chez la femme enceinte non-fumeuse alors qu'elle est presque doublée chez les femmes fumeuses (1,9 %). Cette méta-analyse confirme la corrélation entre HRP et tabagisme : 15 à 25 % des HRP sont liés au tabagisme. Le risque est d'autant plus fort que la consommation tabagique est élevée c'est-à-dire que le taux sérique de carboxyhémoglobine (HbCO) est important et le risque

augmente avec l'âge et la parité (127,131,134). La méta-analyse faite par Castles et *al.* montre que l'*odds-ratio* (OR) pour le tabac et le risque de HRP est de 1,62 (95 %IC :1,46-1,77) (131,135) .

Les effets délétères du tabagisme sur la vascularisation placentaire s'estompent dès l'arrêt de l'intoxication tabagique (136).

#### ➤ **Placenta inséré bas ou *placenta praevia***

Le placenta *praevia* ou placenta bas-inséré est une anomalie d'insertion du placenta sur le segment inférieur de l'utérus entraînant, lors de l'accouchement, la présentation du placenta avant celle du fœtus. Les facteurs de risque sont l'âge maternel, les grossesses multiples, l'usage de cocaïne et le tabagisme. Ce dernier multiplie par deux à trois le risque du placenta *praevia*. Il peut engendrer de lourdes complications telles qu'une hémorragie, un risque de prématurité ou une hémorragie du post-partum (137). Une étude de Mortensen et *al.* constate que le risque de placenta inséré bas est augmenté d'environ 90 % chez les femmes fumeuses (138).

#### ➤ **Accouchement prématuré**

L'accouchement prématuré se définit par un accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée et peut s'accompagner de lourdes séquelles psychomotrices pour le nouveau-né.

Le tabagisme maternel fait partie des facteurs de risque indépendamment des autres. Il multiplie par deux le risque relatif de naissance avant le terme. À contrario, l'arrêt du tabac au cours du premier trimestre de grossesse est d'un grand intérêt car le risque de prématuré diminue (RR=1,6). D'autre part, le risque pour une femme ayant cessé de fumer avant la conception est le même que celui d'une femme n'ayant jamais fumé d'où l'intérêt majeur d'entreprendre une cessation tabagique avant la conception (127).

Dans la majorité des cas, ce phénomène s'explique par une rupture prématurée des membranes (RPM) avant terme (une rupture du sac amniotique avant la 37 SA). Cette RPM est deux fois plus fréquente chez la femme qui fume. Avant 34 SA, le tabac multiplie par trois le risque RPM. Une corrélation entre le nombre de cigarettes consommées et le risque de RPM a été clairement établie (127,136).

D'autres hypothèses sont évoquées pour expliquer le risque d'accouchement prématuré, par exemple :

- un déficit de prostacyclines (PGI<sub>2</sub>) qui inhibe la contraction utérine,
- le rôle du cadmium,
- la recrudescence des accidents obstétricaux du troisième trimestre de grossesse (HRP, placenta bas-inséré, décollement prématuré du placenta normalement inséré) (139).

#### ➤ **Tabagisme et pré-éclampsie (63)**

La pré-éclampsie est un syndrome spécifique de la grossesse diagnostiquée après 20 SA. Cliniquement, elle se définit par une hypertension artérielle associée à une protéinurie supérieure à 300 mg/24 heures (140,141).

C'est la seconde cause de décès maternels en France et peut être responsable de RCIU, d'accouchements prématurés ou encore de morts périnatales. Elle peut se résoudre naturellement ou évoluer vers l'éclampsie autrement appelé « le coma » (63,140).

Bien que l'étiologie demeure inconnue, plusieurs facteurs ont été retrouvés dans le risque de pré-éclampsie (l'âge, le stress, l'obésité, les grossesses multiples, des pathologies maternelles ou des anomalies congénitales du fœtus).

Mais, paradoxalement aux risques que provoque le tabagisme pendant la grossesse, différentes études ont mis en évidence son effet protecteur sur le risque de survenue d'une pré-éclampsie. Les femmes fumeuses ont un risque diminué de 33 % de développer une pré-éclampsie (141).

En 2001, Mortensen et *al.* publient les résultats d'une étude réalisée au Danemark entre 1991 et 1998 et mettent en évidence un OR de pré-éclampsie chez les femmes fumeuses égal à 0,55 (142). De même, une méta-analyse réalisée par Castles et *al.* qui regroupe cinq études, montrent un OR global de 0,51 pour la pré-éclampsie chez les fumeuses (135).

Althabe et *al.*, dans une revue systématique comprenant vingt-huit études de cohorte et sept études cas-témoins consacrées à la relation entre le tabagisme maternel et le risque de pré-éclampsie, confirment le rôle protecteur du tabac (143). Ces résultats sont également retrouvés dans une étude plus récente réalisée sur 188 cas de pré-éclampsie (141).

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'effet protecteur du tabac :

- la nicotine et son effet inhibiteur sur la synthèse de thromboxane A2 ce qui diminuerait la production de radicaux libres (141,143),
- l'effet du monoxyde de carbone (CO) expliqué dans la revue « Facteurs de risque de la pré-éclampsie en cas de grossesse unique » du Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction : le CO augmente l'invasion trophoblastique et le remodelage des artères utérines, il diminue la réponse inflammatoire locale et augmente le flux sanguin placentaire par un effet vasodilatateur, diminue les phénomènes d'apoptose au niveau du syncytiotrophoblaste et pourrait se fixer sur les récepteurs du monoxyde d'azote (NO) ayant un effet vasodilatateur (141).

En revanche, Miguel Angel Luque-Fernandez et *al.* (144) s'interrogent sur ce paradoxe et identifient de nombreux biais méthodologiques dans les études, notamment un biais de sélection, probablement dû à l'étude des cas prévalents à la naissance plutôt qu'à tous les cas incidents dans une cohorte de conception ou de grossesse. Les facteurs de confusion associés au tabagisme et à la pré-éclampsie ne sont donc pas étudiés. Ainsi, ils préconisent pour les futures études de tenir compte de ce biais dans l'interprétation des résultats (144).

Enfin, les effets délétères associés au tabagisme pour la grossesse ne compensent pas son faible effet protecteur sur la pré-éclampsie. La balance risque-efficacité penche davantage en sa défaveur.

### ➤ **Infections bucco-dentaires**

Les pathologies parodontales (gingivite ou parodontites) sont deux à sept fois plus fréquentes chez les fumeuses que chez les non-fumeuses (40). Le suivi par un chirurgien-dentiste durant la grossesse est important et inévitable car ces troubles ne sont pas sans conséquences. Elles augmentent le risque d'accouchement prématuré et peuvent être liées à un risque de retard de croissance intra-utérin. Il est donc important de rappeler à la femme enceinte les bonnes mesures d'hygiène bucco-dentaire et l'importance d'un suivi régulier par son chirurgien-dentiste durant sa grossesse. Cela aide et contribue pleinement au programme de prise en charge du tabagisme gravidique.

### ➤ Effets gynéco-urologiques

Le tabagisme maternel augmente environ par deux le risque de vaginose bactérienne (VB) (145,146). C'est une véritable dysbiose qui se manifeste lors d'un déséquilibre de la flore vaginale par une disparition des lactobacilles protecteurs en faveur d'une multiplication des bactéries anaérobies. Cette infection se caractérise par des pertes blanches abondantes et malodorantes. Pendant la grossesse, la VB peut être responsable de complications obstétricales et provoquer une rupture prématurée des membranes avec un risque d'accouchement prématuré. Cependant, son mécanisme physiopathologique précis n'a pas été clairement défini (89,90).

## 2.2. Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal

L'inhalation de substances toxiques par la femme enceinte exposée au tabagisme actif ou passif, induit de nombreux risques pour l'embryon, le fœtus et le futur enfant. Ces effets néfastes, pouvant parfois être délétères, sont loin d'être ignorés mais souvent mal connus de la future mère.

La nicotine joue un rôle important dans les risques encourus par le fœtus. Elle traverse le placenta, entre dans la circulation fœtale et s'accumule dans les compartiments fœtaux dès sept semaines de gestation (148). Les concentrations se révèlent encore plus élevées chez le fœtus et durent plus longtemps que chez la mère. Cette exposition a pour incidence une contractilité des artères utérines entraînant une diminution du débit sanguin utérin et vasoconstriction des artères ombilicales et cérébrales du fœtus.

Le monoxyde de carbone traverse lui aussi le placenta, où il se lie à l'hémoglobine dans la circulation sanguine et forme la carboxyhémoglobine limitant l'apport d'oxygène aux tissus.

Plusieurs substances toxiques présents dans la fumée du tabac sont également incriminées dans différentes complications comme les thiocyanates, le nickel, le cadmium ou encore les nitrosamines.

### ➤ Hypoxie fœtale

L'hypoxie fœtale encore appelée « souffrance fœtale » correspond à une diminution de l'oxygénation et plus particulièrement une diminution de l'apport en oxygène au niveau des tissus fœtaux.

Le monoxyde de carbone, présent en quantité importante dans la fumée de cigarette, traverse le placenta très rapidement par une diffusion facilitée et atteint le fœtus avec des taux qui sont de 10 à 15 % plus important que chez la mère (149). Il possède une grande affinité pour l'hémoglobine conduisant à la formation de carboxyhémoglobine (HbCO). En comparaison avec l'oxygène, le monoxyde de carbone possède une affinité 230 fois plus élevée pour l'hémoglobine maternelle et 400 fois plus élevée pour l'hémoglobine fœtale. Si les taux dépassent 5 % de HbCO, un pourcentage variable se fixe sur les cellules nerveuses ou musculaires et sur différents cytochromes. Les conséquences délétères sont fonction de sa durée, de son niveau ainsi que de l'âge gestationnel.

D'autre part, le débit utéro-placentaire et le flux ombilicale influencent le transfert des gaz de la mère au fœtus et donc de l'oxygène. Le débit utéro-placentaire dépend de la pression de perfusion utérine et de nombreux facteurs modifient ce débit dont la nicotine. En effet, cet alcaloïde produit une vasoconstriction en augmentant le taux des catécholamines, conduisant à une baisse de la perfusion utérine et donc une vasoconstriction des artères fœtales. La nicotine intervient alors dans le phénomène d'hypoxie fœtale.

### ➤ Retard de croissance intra-utérin

Le tabagisme est le plus important facteur de risque d'hypotrophie fœtale connu. L'incidence du retard de croissance intra-utérin (RCIU) est de 15,4% si le tabagisme couvre le troisième trimestre de grossesse et augmente à 17,7% s'il occupe les trois trimestres. Une cessation de la consommation durant le deuxième trimestre de gestation diminue considérablement cette incidence (136).

Il existe une relation dose-effet puisque le nombre de cigarettes consommées influence le risque de RCIU et son intensité. En effet, le taux de RCIU est de 8,5 % chez la femme non-fumeuse et passe à 14,7% si la femme fume une à cinq cigarettes par jour et à 18,7% si la consommation dépasse dix cigarettes par jour (150) .

Un nouveau-né exposé à la fumée de cigarette à plus de risque d'avoir un poids à la naissance diminué de 150 à 300 grammes par rapport au nouveau-né non-exposé : la perte pondérale est d'environ 200 g pour une consommation supérieure à 10 cigarettes par jour (151).

Le déficit pondéral augmente avec le nombre de cigarette (136):

- environ 100 grammes pour une consommation inférieure à 5 cigarettes par jour,
- environ 450 grammes pour une consommation supérieure à 20 cigarettes par jour.

Chez les mères exposées au tabagisme passif, une diminution modérée du poids de naissance (trente à cinquante grammes environ) est constatée chez les nouveau-nés (152).

Cette diminution du poids à la naissance concerne davantage la masse musculaire que le tissu adipeux sous-cutané. Le RCIU possède un caractère « harmonieux » car il touche aussi bien le poids que la taille (moins d'un centimètre), le diamètre thoracique et le périmètre crânien (139).

Plusieurs facteurs sont responsables du RCIU. Tout d'abord, cette restriction de la croissance fœtale pourrait être le résultat de mécanismes épigénétiques. En effet, l'exposition *in utero* de la fumée de cigarette est en corrélation étroite avec des changements de méthylation des gènes de l'ADN associés à la croissance (153).

Nous avons vu que le monoxyde de carbone contenu dans la fumée possède une grande affinité avec l'hémoglobine responsable d'une hypoxie embryonnaire et fœtale. Mais le CO a également une grande affinité pour d'autres molécules biologiques qui lient l'oxygène, comme la myoglobine, le cytochrome p 450 et le cytochrome C oxydase (COX) et la chaîne respiratoire mitochondriale (153). La diminution de l'oxygénation peut aboutir à un accouchement prématuré et par la suite entraîner des retards de croissance.

De plus, différentes études ont mis en évidence le lien entre la résistance des artères utérines et de l'artère ombilicale avec le niveau d'exposition à la fumée de cigarette de manière dose-dépendante. Il en résulte une augmentation des indices de résistance de ces artères ayant pour effet une diminution de la quantité de sang et donc d'oxygène transporté au fœtus.

D'autres facteurs peuvent intervenir (136):

- sous-alimentation fréquente de la femme enceinte fumeuse (effet anorexigène de la nicotine)
- toxicité du cadmium avec captation du zinc essentiel à la croissance
- diminution de synthèse des hormones thyroïdiennes fœtales par compétition stérique entre thiocyanates et iodures (136).

Par ailleurs, le rôle de l'oméga-3 a été étudié. L'acide docosahexaénoïque (DHA) est un acide gras polyinsaturé appartenant à la série des oméga-3. C'est un acide gras essentiel et indispensable car il intervient dans le développement du système nerveux central et plus précisément dans le

développement neurosensoriel du nouveau-né. Il est apporté exclusivement par l'alimentation de la mère (75). Or, fumer pendant la grossesse pourrait détériorer la synthèse du DHA et ainsi diminuer considérablement son transfert placentaire causant une diminution de la croissance du fœtus (153).

L'hypoxie chronique, la vasoconstriction utérine et ombilicale, la toxicité du cadmium ainsi que la baisse de l'alimentation de la femme enceinte fumeuse sont des facteurs qui entrent en jeu dans le mécanisme physiopathologique du RCIU.

#### ➤ **Altération du développement cérébral**

Le tabagisme maternel peut altérer le développement du cerveau. Une diminution de la taille du périmètre crânien associée à des altérations des fonctions cérébrales ont été observées chez les nourrissons exposés au tabagisme prénatal par rapport aux nourrissons non exposés (153).

L'hypoxie fœtale provoquée par le CO et la vasoconstriction des artères utérines induite par la nicotine affecte le développement du cerveau (148).

En moyenne, la circonférence du périmètre crânien des nourrissons exposés au tabagisme maternel est de 0,5 centimètre inférieure aux nourrissons des mères non-fumeuses.

#### ➤ **Malformations congénitales**

Le tabagisme augmente le risque des malformations fœtales de façon significatif et principalement celles de la ligne médiane (la plus fréquemment citée est la fente labio-palatine). Une consommation tabagique maternelle supérieure à vingt cigarettes pourrait augmenter l'incidence des anomalies de formation du tube neural, des malformations cardiaques ou des divisions palatines. Cependant il ne faut pas mettre en avant ce risque, le facteur multiplicatif étant faible, une malformation exceptionnelle reste très rare (151).

#### ➤ **Mort *in utero* (81)**

Fumer pendant la grossesse fait partie des principaux facteurs de risque associés à la mort fœtale *in utero* (MFIU). En effet, parmi les principaux facteurs de risque de MFIU (qui sont l'âge maternel supérieur à 35 ans, le poids pondéral ou encore la primiparité) plusieurs études ont montré que le tabagisme maternel intervient de manière indépendante.

Une méta-analyse de Flenady et *al.* a mis en évidence un RR de MFIU chez les femmes fumeuses en début de grossesse égal à 1,36 (IC 95% 1,27-1,46) (157). Une étude de Cnattingius et Lambe a permis de renforcer l'hypothèse de causalité en évaluant la relation « dose-effet » ; ils ont évalué le risque de MFIU dans une population de femme fumant moins de dix cigarettes par jour et plus de dix cigarettes par jour (156,158) :

- pour une consommation tabagique inférieure à dix cigarettes par jour : RR = 1,2 (IC 95 % 1,0–1,4)
- pour une consommation tabagique supérieure à dix cigarettes par jour : RR = 1,8 (IC 95 % 1,5–2,2)

Le risque de MFIU augmente avec le nombre de cigarettes consommées, il serait donc dose-dépendant et plus marqué pour les femmes qui fument plus de dix cigarettes par jour.

Le tabac induit des complications liées à la grossesse comme le risque d'hématome rétro-placentaire (HRP) ou encore le risque de retard de croissance intra-utérin (RCIU) : ces différentes complications vont augmenter le risque de MFIU. Le tabagisme maternel serait responsable d'environ 7,5% des MFIU voire 11% des morts fœtales tardives (136).

#### ➤ **Mort subite du nourrisson**

Le tabagisme maternel durant la grossesse ainsi que le tabagisme passif auquel l'enfant est exposé après sa naissance sont des facteurs de risque de mort subite du nourrisson (MSN). Le risque est étroitement lié à la quantité de cigarettes fumées pendant la grossesse (7,159).

L'autopsie révèle un état d'hypoxie chronique avec des adaptations structurales et anatomiques (épaississement des parois des artères pulmonaires lié à une hypertrophie des muscles lisses) (7).

Toxique pour le cerveau, la nicotine possède une trophicité particulière pour les centres cérébraux respiratoires riches en récepteurs cholinergiques. Responsable de déficiences qui peuvent entraîner une vulnérabilité du nourrisson face à des épisodes d'hypoxie, c'est un candidat favorable pour tenter d'expliquer l'implication du tabac dans la mort subite du nourrisson (MSN). Elle traverse la barrière placentaire et diminue les mouvements respiratoires du fœtus.

Selon des chercheurs spécialisés en neurobiologie, la stimulation permanente de certains récepteurs cérébraux du fœtus sensibles à la nicotine pourrait être impliquée dans le risque de MSN provoquant notamment une défaillance des réactions d'éveils lors d'une hypoxie (l'éveil pouvant être un réflexe vital déclenché en réaction à un manque d'oxygène) (136). Les travaux sur cette hypothèse sont d'interprétation difficile. La prise continue de nicotine pendant la grossesse pourrait entraîner une toxicité pour le cerveau fœtal altérant par la suite les réflexes respiratoires du nouveau-né pendant son sommeil source de MSN. Non seulement la nicotine intervient dans le risque de MSN mais également les goudrons et toutes les substances toxiques retrouvées dans la fumée de cigarette responsables d'une hypoxie fœtale. Ils entraînent ainsi des perturbations du développement cérébral et de la maturation des neurones et altèrent les contrôles cardio-respiratoires et les mécanismes d'éveils. La corrélation entre le tabagisme maternel et le risque de MSN ou de mort inattendue du nourrisson (MIN) a également été mise en évidence dans une étude récente réalisée en 2017 par Lavezzi et *al.* Ils mettent en évidence une perturbation de la maturation et de la fonctionnalité du cortex cérébral chez le fœtus exposé à la nicotine (160).

#### ➤ **Eczéma du nourrisson (dermatite atopique)**

La dermatite atopique (DA) est une affection inflammatoire prurigineuse chronique commune chez l'enfant et le jeune adulte. Elle se développe sur un terrain génétique propice. Mais la nette augmentation de la DA durant ces dernières décennies pourrait s'expliquer par l'influence de facteurs environnementaux encore mal connus. Une étude réalisée par Shinohara et *al.* publiée en 2017 montre que l'exposition cumulative à la fumée de tabac après 28 semaines de gestation et pendant les six premiers mois de vie est significativement associée à une incidence plus élevée du syndrome de dermatite atopique chez les nourrissons exposés par rapport aux nourrissons non exposés. L'exposition fœtale à la fumée du tabac durant le troisième trimestre de grossesse pourrait induire des changements épigénétiques dans la réponse immunitaire des allergènes fœtaux (161).



### 2.3. Risques tardifs

En plus de tous ces facteurs de risque durant la grossesse, le tabagisme gravidique peut entraîner des effets tardifs chez l'enfant. Il a été montré que le tabagisme peut favoriser la survenue chez l'enfant (162,162) :

- d'asthme,
- d'allergies,
- de surpoids,
- de maladies cardiovasculaires,
- de troubles respiratoires aigus et chroniques,
- d'otites moyennes,
- de troubles de la croissance et du développement,
- de troubles métaboliques.

### 2.4. Conséquences du tabagisme passif

Le tabagisme passif est l'inhalation involontaire par un sujet non-fumeur, de la fumée dégagée dans son voisinage par un ou plusieurs sujets fumeurs. La femme enceinte non-fumeuse qui subit un tabagisme passif, expose son fœtus à la large gamme de toxines et de cancérogènes présents dans la fumée de cigarette. En effet, dans une méta-analyse incluant 19 études Leonardi et *al.* mettent en évidence un RR de MFIU de 1,23 (IC 95 % 1,09–1,38) due au tabagisme passif (156,163).

Une exposition maternelle au tabagisme passif n'est pas dénuée d'effets nocifs : elle est associée à un risque accru de MFIU, d'un RCIU, d'une diminution du poids à la naissance et peut engendrer un risque d'avortement spontané (136,163). C'est un sujet de préoccupation en ce qui concerne la santé maternelle et fœtale.

Au cours du développement prénatal, le système nerveux peut être plus sensible aux effets toxiques du tabac et le tabagisme passif de la mère peut avoir des conséquences sur le développement neurologique de l'enfant. Une étude réalisée sur 461 femmes enceintes non-fumeuses publiée en 2017 montre que les nouveau-nés de mères exposées au tabagisme passif présentent une diminution des capacités cognitives, du langage et des capacités motrices au cours des deux premières années de vie (164). Des études sont nécessaires pour déterminer si les effets observés ont un impact sur le long terme.

De nombreux travaux concernant les effets du tabagisme sur la grossesse portent sur la nicotine. Mais les effets du CO, du cyanure d'hydrogène, des goudrons, des métaux lourds font l'objet de très peu d'études et sont donc encore peu connus. Ils nécessiteraient d'être davantage explorés car leur présence n'est pas de nulles conséquences.

## 3. SEVRAGE TABAGIQUE ET GROSSESSE

La prise en charge du sevrage tabagique pendant la grossesse est une étape sensible et délicate. Une aide médicale doit être envisagée pour accompagner la femme enceinte tout au long des différentes étapes du sevrage. Celui-ci doit être envisagé le plus tôt possible bien que l'arrêt de la consommation soit toujours bénéfique quel que soit le trimestre de la grossesse. Ainsi, toute consultation médicale doit être une opportunité pour aborder le statut tabagique de la patiente ou ses éventuelles addictions (78). Le message à délivrer par les professionnels de santé est celui d'un arrêt complet du tabac mais il ne faut en aucun cas culpabiliser celles qui n'arrivent pas à arrêter leur tabagisme (134) .

### 3.1. Dépistage du tabagisme avant et pendant la grossesse

Le dépistage du tabagisme, actuellement insuffisant, doit faire partie de la première consultation chez la femme en projet de grossesse ou d'AMP et toute consultation doit être une opportunité pour aborder le sujet. Dans l'étude rétrospective de Grangé et *al.* réalisée en France sur 979 femmes (165), parmi celles qui fumaient en début de grossesse, 76 % ont déclaré avoir été interrogées sur leur consommation tabagique par un clinicien ou une sage-femme. Par contre, le conseil minimal n'était donné que dans 16 % des cas et une consultation spécialisée de tabacologie n'était proposée que dans 7 % des cas. De plus, parmi celles qui n'ont pas réussi à arrêter de fumer pendant la grossesse (165) :

- 21 % ont déclaré n'avoir jamais été interrogées à ce sujet,
- 53 % ont déclaré n'avoir reçu aucune information sur les avantages de cesser de fumer,
- 77 % ont déclaré ne pas avoir reçu de brochure d'information,
- 91 % n'ont pas eu de consultation spécialisée et 97 % ont déclaré n'avoir jamais soufflé dans un analyseur de CO.

Dans un premier temps, la HAS recommande d'interroger la patiente sur son statut tabagique antérieur à la grossesse, d'évaluer ensuite celui du conjoint et de son entourage avant de l'interroger sur son éventuel tabagisme actuel. Il est important d'informer sur les risques du tabagisme actif et passif ainsi que les bénéfices du sevrage tabagique.

Ainsi, comme pour tout patient fumeur, la prise en charge optimale débute par un entretien initial qui concerne (134):

- ses antécédents de santé, personnels et familiaux,
- son milieu socio-professionnel,
- son histoire tabagique,
- ses co-addictions éventuelles (alcool, cannabis, médicaments, etc.).

### 3.2. Prise en charge du tabagisme avant et pendant la grossesse

#### ➤ Bilan pré-thérapeutique

Pendant la grossesse, nombreuses sont celles qui diminuent leur consommation de cigarettes mais cette diminution engendre souvent un phénomène « d'hyper-extraction » ou de compensation tabagique. Ce phénomène se caractérise par une inhalation plus intense et plus profonde de la fumée permettant à la fumeuse d'avoir sa dose de nicotine nécessaire pour compenser la diminution de la consommation.

Lors du bilan pré-thérapeutique chez la femme enceinte, la déclaration du nombre de cigarettes consommées quotidiennement ne reflète pas exactement la dépendance physique au tabagisme. Ainsi, il est important d'évaluer la dépendance physique sur la base de la consommation tabagique précédant la grossesse.

De plus, le phénomène de compensation maintient les taux de CO dans l'air expiré à un niveau élevé et sa toxicité pour la mère et l'enfant demeure identique (166). Il est donc nécessaire d'évaluer le degré d'intoxication tabagique et de proposer à la femme enceinte la mesure du CO expiré lors d'une consultation pré-thérapeutique. Cette mesure permet d'apprécier l'intensité et le degré d'imprégnation tabagique, de dépister le tabagisme passif du conjoint fumeur et d'évaluer le risque d'hypoxie fœtale. Dans les essais cliniques, un seuil de positivité de 8 à 10 ppm est le plus souvent choisi mais en pratique courante un seuil à 5 ppm semble acceptable (166,167). Une femme enceinte ayant un taux de 7 ou 8 ppm doit faire rechercher un tabagisme actif, passif ou une autre cause d'augmentation du CO

(166). De plus, le CO a une demi-vie courte et pour mieux interpréter sa mesure il est nécessaire de connaître le nombre de cigarettes consommées depuis le réveil et le délai depuis la dernière cigarette.

Delcroix et *al.* ont montré que le poids des nouveau-nés diminue significativement lorsque le CO expiré par les femmes enceintes augmente et ceux même pour un taux compris entre 6 et 10 ppm. Le tableau IX présente les résultats de l'étude réalisée par Delcroix et *al.* sur 13 330 femmes enceintes fumeuses et non fumeuses ayant bénéficié de la mesure du CO expiré à l'accouchement (168).

**Tableau IX : mesure du taux de CO expiré par les femmes enceintes et caractéristiques néonatales (168)**

Taux de monoxyde de carbone (CO) expiré maternel (ppm)	0 à 5 N = 8 317	6 à 10 N = 1 424	11 à 20 N = 2 316	> 20 N = 1 273
Poids de naissance (g)*a	3 580 ± 180	3 230 ± 390	3 030 ± 320	2 890 ± 433
Périmètre crânien (cm)*b	35,2 ± 0,04	35,1 ± 0,08	34,8 ± 0,07	34,7 ± 0,11

Le poids moyens du nouveau-né à la naissance est d'environ :

- 3 580 g quand le CO maternel expiré est compris dans les valeurs normales soit entre 0 et 5 ppm,
- 3 230 g pour des valeurs comprises entre 6 et 10 ppm,
- 3 030 g pour des valeurs comprises entre 11 et 20 ppm,
- 2 890 g pour des valeurs supérieures à 20 ppm.

La mesure du monoxyde de carbone est un moyen utile pour encourager et accompagner l'arrêt du tabagisme et favorise une amélioration de l'observance. Elle permet aussi de repérer les patientes à risque de survenue de complications obstétricales (166).

Notons que la cotinine salivaire est le marqueur biologique de référence pour mettre en avant un tabagisme chez la femme enceinte. Sa valeur seuil de 13 µg/l permet de distinguer les femmes fumeuses des non-fumeuses avec une sensibilité de 99 % et une spécificité de 98 %. Ainsi la cotinine salivaire est le témoin d'une consommation non avouée, constatée chez 3 % des femmes enceintes (169).

Les échelles visuelles analogiques peuvent aussi être utilisées en complément pour évaluer de manière simple et rapide la dépendance psycho-comportementale (geste, situations conviviales, plaisir à fumer, réponse au stress, contrôle de l'appétit etc.) (166).

Il est important de rechercher les co-addictions éventuelles, d'évaluer la consommation associée de substances psychoactives car celles-ci sont également dangereuses pour la grossesse et rendent plus difficile le sevrage tabagique.

- Consommation d'alcool

L'exposition prénatale à l'alcool même faible ou occasionnelle peut entraîner des risques pour le nouveau-né. C'est la première cause de retard mental d'origine non génétique en France. Selon le baromètre santé 2010 concernant la consommation d'alcool, 32 % des femmes enceintes continuaient à boire de façon occasionnelle durant la grossesse (170). Les risques d'une consommation même modérée pour les femmes enceintes sont les suivants (171) :

- accouchement prématuré,
- fausse-couche,
- mortinatalité.

Pour l'enfant à naître, les effets peuvent être de divers degrés avec des manifestations d'ordre physique ou cognitif qui forment deux grandes catégories : les malformations congénitales liées à l'alcool (MCLA) et les troubles neuro-développementaux liés à l'alcool (TNDLA). Les MCLA peuvent toucher plusieurs organes, les plus fréquentes sont d'ordre cardiaque et musculo-squelettique. Les TNDLA, d'apparition plus tardive, se manifestent par des troubles du comportement, de la mémoire, de l'attention, un échec scolaire, des désordres psycho-affectifs ou encore une hyperactivité (172). Le syndrome d'alcoolisation fœtale (SAF) est le tableau le plus caractéristique de la consommation d'alcool durant la grossesse. Il représente l'ensemble des troubles de la MCLA et des TNDLA. Il apparaît pour la plupart lors de consommations chroniques (deux à trois verres par jour).

Ce syndrome associe (172,173) :

- une dysmorphie faciale comprenant des fentes palpébrales raccourcies, un sillon naso-labial lisse, allongé, effacé et une lèvre supérieure mince (figure 20),
- un retard de croissance prénatal ou postnatal ou les deux (taille, poids ou périmètre crânien),
- des troubles du développement neurologique (parfois un retard mental, plus souvent un échec scolaire, des troubles de l'apprentissage, de l'attention, de la mémoire, du langage, troubles des facultés d'adaptation...).

La prévalence du SAF dans le monde occidental est estimée entre 0,5 et 3 pour mille naissances vivantes et les troubles causés par l'alcoolisation fœtale sont estimés à 9 pour mille naissances vivantes (170).

Lors du bilan pré-thérapeutique, un dépistage rapide d'une consommation faible, occasionnelle ou chronique d'alcool doit être effectué et le questionnaire DETA peut être proposé à la femme enceinte. En cas de consommation avérée, il est important d'orienter la patiente vers une prise en charge pluridisciplinaire (médicale, sociale et psychologique) sans la culpabiliser afin d'obtenir son adhésion au soin. La crainte du jugement et de la séparation avec son enfant est l'un des principaux obstacles (172).

**LES SIGNES DE LA DYSMORPHIE  
FACIALE CARACTERISTIQUE D'UN  
ENFANT SAF**

SIGNES DISCRIMINANTS

SIGNES ASSOCIES

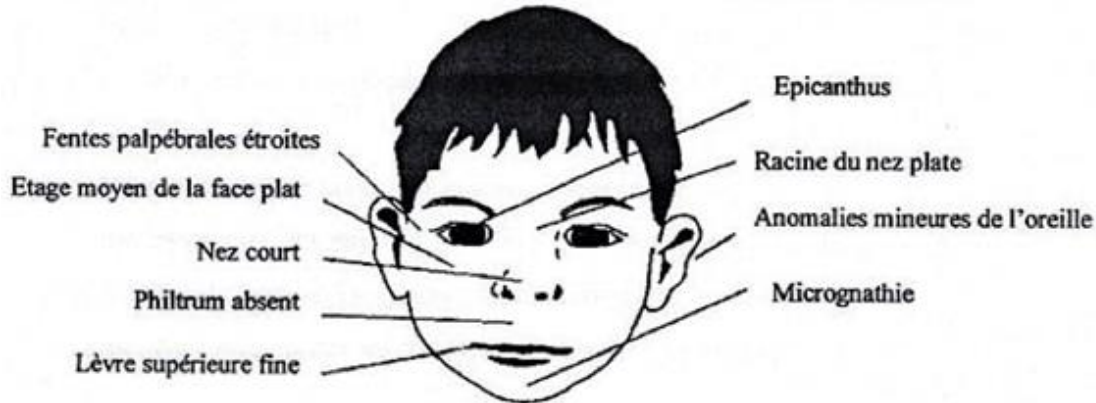


Figure 20 : dysmorphie faciale caractéristique du SAF (174)

- Consommation de cannabis

Les données sur les effets nocifs de la consommation maternelle du cannabis sont moins nombreuses. D'après l'étude de Gunn *et al.* en 2016 (175) chez la femme enceinte, le cannabis pourrait être associé à :

- une augmentation du risque d'anémie,
- des troubles de croissance chez le fœtus avec une diminution du poids fœtal,
- une anomalie de la taille et du poids du périmètre crânien (176).

L'étude de Scragg *et al.* montre une association entre l'usage maternel du cannabis et le risque de MSN. Des effets ont également été rapportés sur l'enfant exposé *in utero*: troubles du sommeil, troubles du comportement et du langage, troubles de l'attention et de la mémoire (177).

Pour mesurer l'exposition au cannabis chez la femme enceinte, l'approche la plus couramment utilisée est l'auto-évaluation (178). Mais le sentiment de culpabilité ou la crainte de répercussions sur des cas de garde de l'enfant peut engendrer une sous-déclaration de l'usage des drogues par la femme enceinte et rend l'interprétation des résultats difficile.

Plusieurs études se mettent d'accord sur l'absence de malformations congénitales à la naissance après une exposition *in utero* au cannabis. Une étude récente publiée en 2015 met en évidence le lien de l'usage maternel du cannabis avec la diminution de la croissance fœtale et l'augmentation des admissions en unité de soins intensifs néonataux (178,179). Une diminution significative de la longueur du pied fœtal fut révélée après un examen anthropométrique de fœtus exposés au cannabis *in utero* (pour une consommation quotidienne). Une diminution du poids à la naissance et de la circonférence crânienne a également été observée chez les nourrissons dont les mères ont déclaré consommer du cannabis de manière hebdomadaire ou quotidienne. Mais aucune étude n'a montré un lien entre l'exposition au cannabis *in utero* et une altération de la croissance à long terme (178).

L'usage maternel de cannabis pendant la grossesse peut entraîner une baisse significative de la performance cognitive précoce et une augmentation d'hyperactivité, d'impulsivité et d'anxiété. Une symptomatologie dépressive et une augmentation du comportement délinquant ont été constatées dans certains cas. De plus, l'exposition prénatale au cannabis peut influencer son usage chez les jeunes adultes (178).

Il est donc important de dépister un usage occasionnel ou chronique de cannabis et, comme nous l'avons vu, le questionnaire DETC peut également être utilisé pour dépister un usage nocif de cannabis chez la femme enceinte. En plus des effets néfastes du cannabis, la présence de tabac dans le joint engendre des difficultés pour arrêter la consommation et favorise la rechute. Une dépendance au cannabis nécessite une prise en charge spécialisée par un thérapeute formé à ce type d'addiction.

D'autres substances peuvent aussi être associées au tabac (héroïne, cocaïne, médicaments, etc.) et nécessite un suivi approfondi par des professionnels spécialisés, dans des centres adaptés (68).

- Troubles anxio-dépressifs

Il est enfin important de dépister les comorbidités anxieuses ou dépressives pendant la grossesse en raison des liens étroits qui existent entre troubles psychiques et tabagisme : le risque de dépression est quatre fois plus élevé chez la femme enceinte qui fume (77).

L'arrêt de la consommation tabagique peut entraîner une recrudescence des troubles anxieux ou dépressifs responsables des complications obstétricales et néonatales lors de la grossesse :

- accouchement prématuré,
- retard de croissance,
- faible poids à la naissance (181),
- mort subite du nourrisson (182,183).

S'ajoute également le risque d'une dépression *post-partum* pour la mère (182).

Il est donc important de repérer ces troubles avant de commencer une prise en charge du tabagisme chez la femme enceinte et le praticien peut utiliser les mêmes outils qu'en population générale pour compléter son examen clinique (échelle de H.A.D, Annexe 3) (184) ou utiliser le test *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) traduit et validé par Guedeney *et al.* à l'origine utilisé pour repérer une dépression en *post-partum* (son usage en prénatale tend à se généraliser) (185). L'utilisation d'outils de repérage favorise l'identification de trouble anxio-dépressif chez la femme enceinte qui fume et son diagnostic devrait impliquer une prise en charge du tabagisme pas un spécialiste en tabacologie (186).

➤ **La prise en charge psychologique et/ou comportementale**

Dans la population générale et chez la femme enceinte, la prise en charge psychologique et/ou comportementale a montré son efficacité. Le soutien psychologique par les TCC, les séances individuelles ou en groupe, le suivi par téléphone ou internet sont particulièrement efficaces pour contrôler les besoins impérieux de fumer et prévenir la reprise du tabagisme (166).

Le conseil minimal et l'entretien motivationnel adapté au degré de motivation de la patiente ont montré une efficacité significative sur le nombre d'arrêt tabagique par rapport à l'absence d'intervention. Néanmoins le conseil minimal ne paraît pas aussi efficace chez la femme enceinte que chez le fumeur en général (134). Une femme enceinte qui continue de fumer pendant sa grossesse

pourrait présenter une dépendance plus forte que la moyenne des fumeurs et ceci peut être en faveur de la baisse d'efficacité du conseil minimal dans cette population (187).

### ➤ La prise en charge pharmacologique

Comme nous l'avons souligné, la varénicline (Champix®) et le bupropion (Zyban®) sont contre-indiqués chez la femme en projet de grossesse, enceinte ou allaitante. Les traitements de substitution nicotinique sont recommandés en première intention lorsque l'approche psychologique et/ou comportementale n'est pas suffisante (83).

- Les substituts nicotiniques : modalités d'utilisation

Il convient de toujours recommander un arrêt complet de la consommation tabagique chez la femme enceinte sans avoir recours aux TNS. Mais en cas d'échec avec une prise en charge psychologique ou comportementale et face à une patiente fortement dépendante et qui désire arrêter de fumer, les substituts nicotiniques peuvent être proposés. La prise en charge pharmacologique peut être utilisée en première intention si la patiente ne souhaite pas une approche psychologique et comportementale seule.

En France, ils sont autorisés chez la femme enceinte depuis octobre 1997 et sont en vente libre depuis 2000. En raison de l'exposition aux substances toxiques de la fumée de cigarette (en particulier celle aux hydrocarbures polycycliques et au monoxyde de carbone) le tabagisme est responsable d'un risque plus délétère que l'utilisation des TNS. Il a été montré que l'exposition à la nicotine apportée par les TNS est inférieure à celle apportée par la cigarette, avec une nicotémie sous TNS 2 à 3 fois moins élevée que la nicotémie liée au tabagisme. Mais, comme pour tout traitement proposé au cours de la grossesse, il est nécessaire de faire le point sur la balance bénéfique/risque. Il est important de rappeler à la patiente que l'utilisation médicalisée des TNS pendant la grossesse est beaucoup moins toxique que la poursuite du tabagisme. Ils permettent d'éviter le phénomène de compensation et sont en faveur des taux d'abstinence du tabagisme.

Ekblad *et al.* en 2015, précisent qu'il est préférable d'utiliser les méthodes fournissant une exposition intermittente à la nicotine, comme les gommes, les comprimés à sucer ou les sprays aux patchs transdermiques qui délivrent une exposition continue et prolongée à la nicotine compte tenu des effets néfastes de cet alcaloïde sur le développement fœtal (148). Mais il est important de tenir compte des préférences de la patiente et des besoins. Underner *et al.* en 2017 indiquent qu'il est recommandé d'associer des formes orales aux patchs transdermiques pour éviter les symptômes de sevrage. La combinaison d'un patch associée à une forme orale de substitut nicotinique dont l'absorption est rapide sera plus efficace que d'utiliser un TNS seul (188).

Dans la conférence de consensus concernant la « grossesse et le tabac », l'HAS recommande d'utiliser les TNS selon certaines modalités (134) :

- il doit être instauré rapidement, si l'arrêt du tabagisme est obtenue avant le troisième trimestre de la grossesse, la plupart des effets néfastes sur le fœtus sont évités ;
- il est recommandé d'utiliser les TNS en association avec une approche psychologique et/ou comportementale ;
- la forme galénique doit être personnalisée (timbre transdermique est conseillé en cas de nausées ou de vomissements) ;

- utiliser un patch sur 16 heures (ou d'enlever le patch 24 heures au coucher) pour éviter une exposition fœtale de nicotine durant le sommeil ;
- la dose de nicotine doit être suffisante pour obtenir un arrêt complet, l'ajustement de la dose nicotinique peut être réalisé par l'association patch transdermique et forme orale.

Les TNS peuvent être prescrits à tout moment de la grossesse, de la consultation prénatale aux suites de couches.

- Les substituts nicotiniques : efficacité pendant la grossesse

En 2013, Brose *et al.* réalisent une étude chez 3 880 femmes enceintes fumeuses pour évaluer le taux d'abstinence tabagique quatre semaines après la date d'arrêt du tabac, validée par la mesure du taux de CO expiré (189). Les patientes étaient séparées en trois groupes :

- aucun traitement,
- utilisation d'une seule forme de TNS (patch transdermique ou forme orale),
- utilisation d'une forme combinée de TNS (association de patchs transdermiques et de forme orales).

L'étude met en évidence une efficacité supérieure pour le groupe recevant un traitement combiné : il est significativement associé à des taux d'abstinence plus élevés comparé au groupe n'ayant pas eu de traitement (OR= 1,93, IC 95%=1,13-3,29, p=0,016), mais l'utilisation d'une seule forme de TNS ne présente pas de bénéfice significatif (OR=1,06, IC 95%=0,60-1.86, p = 0,84) (189,166).

Cette étude confirme l'efficacité du traitement de substitution nicotinique quand il associe forme orale et patchs transdermique. Elle met en évidence l'efficacité des TNS dans la prise en charge du tabagisme chez les femmes enceintes avec la mise en garde que le TNS combiné semble conférer un avantage.

Certes la combinaison de plusieurs formes galénique expose le fœtus à des niveaux plus élevés de nicotine mais utiliser une seule forme galénique (patch ou forme orale) augmente le risque de reprise du tabagisme. Les TNS combinés exposent le fœtus à un taux de nicotine plus faible que le tabagisme et sont surtout dénués de CO et de la multitude de toxiques présents dans de la fumée de cigarette.

Cette étude peut expliquer l'absence d'effet significatif des TNS contre placebo chez les femmes enceintes dans l'étude britannique de 2012 *Smoking, Nicotine and Pregnancy* (SNAP) (190) ou l'étude française *Study of Nicotine patch in Pregnancy* (SNPP) de 2014 (191) qui utilisaient exclusivement la forme transdermique. D'après les auteurs, les résultats de ces études pourraient être la conséquence d'un dosage inadéquat des TNS (sous-dosage en nicotine) chez la femme enceinte dont le métabolisme de la nicotine est accéléré au cours de la grossesse (166).

### ➤ **Grossesse et cigarette électronique**

Les études sont encore peu nombreuses mais une revue de 23 articles, analysant 62 composés chimiques différents présents dans les vaporisations, a mis en évidence la présence de 30 cancérigènes et deux produits tératogènes chez l'homme (119). L'étude de Bahl en 2012 et celle de Behar en 2014 se sont mises d'accord de l'effet cytotoxique sur les cellules embryonnaires par la vaporisation du e-liquide (119,192). Cet effet cytotoxique varie suivant la composition et les arômes des liquides de recharges. Des études supplémentaires semblent indispensables pour évaluer pleinement l'effet prénatal des liquides présents dans les CE. Ainsi, dans l'attente d'études scientifiques montrant l'innocuité du produit, il est préférable de ne pas utiliser cette alternative pour la prise en charge du



tabagisme chez la femme enceinte. Néanmoins, une femme enceinte qui souhaite arrêter de fumer et remplacer le tabac par la CE ne doit pas être découragée (193). En effet, si un risque demeure avec la CE, il sera moindre en comparaison au tabagisme (118). La CE prévient la toxicité du CO, responsable de la plus grande partie de la toxicité sur la croissance fœtale.

Les traitements nicotiques de substitution doivent être proposés en première intention pour les femmes enceintes qui fument et n'arrivent pas à arrêter seules.

L'homéopathie, la phytothérapie ainsi que les méthodes non-médicamenteuses (yoga, hypnose, relaxation) citées dans la partie I chapitre 7 peuvent être conseillées seules ou en complément d'une prise en charge chez la femme enceinte.

### **3.3. AIDE AU SEVRAGE TABAGIQUE APRÈS L'ACCOUCHEMENT**

#### **➤ Allaitement**

L'allaitement représente une source supplémentaire de motivation pour arrêter de fumer mais il ne contre-indique pas le tabagisme maternel, bien qu'il soit fortement conseillé d'arrêter (166). Fumer peut diminuer la production de lait maternel et induire un passage de nicotine et toxines dans le lait. Ainsi, il est recommandé de ne pas fumer dans les deux heures précédant la mise au sein (la demi-vie moyenne de la nicotine dans le lait maternel est de 100 minutes environ) et conseillé de fumer après la tétée plutôt qu'avant. Aussi, il est important d'encourager les mères fumeuses de prolonger au maximum la durée d'allaitement maternel afin de contrebalancer les effets néfastes du tabagisme (80,188). Toutes les méthodes recommandées pour le sevrage durant la grossesse peuvent être envisagées durant l'allaitement ; les TNS ne sont pas contre-indiqués et permettent le bénéfice de l'allaitement beaucoup plus important que les faibles taux de nicotine transmis par le lait maternel (138).

La varénicline et bupropion sont contre-indiqués aussi bien chez la femme enceinte que celle qui allaite (80).

#### **➤ Prévention de la rechute en post-partum**

Beaucoup de femmes qui ont réussi à arrêter de fumer pendant la grossesse ou l'allaitement, reprennent deux à six mois après l'accouchement. Plusieurs facteurs de risque peuvent influencer la reprise :

- multiparité,
- prise de poids,
- événements stressant,
- grossesse peu suivie,
- dépression post-partum
- etc.

Durant cette période, le suivi rigoureux de la mère ainsi que de son conjoint est une étape incontournable qui s'inscrit dans la stratégie de prise en charge tabagique pour éviter la rechute. L'abstinence doit être maintenue compte tenu des méfaits du tabagisme passif sur l'enfant. La prescription d'une contraception peut être l'occasion d'informer les risques thromboemboliques avec le tabagisme et motiver la patiente à ne pas rechuter.

Enfin, les substituts nicotiques peuvent être continués après l'accouchement mais la varénicline reste toujours contre-indiquée durant cette période compte tenu du risque de dépression *post-partum*.

#### **4. e rôle du pharmacien d'officine**

En tant qu'acteur de prévention de proximité, par sa disponibilité et son accessibilité, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer dans l'arrêt du tabagisme. Beaucoup de jeunes femmes, femmes enceintes et jeunes mamans poussent la porte d'une officine régulièrement ce qui offre l'opportunité au pharmacien d'instaurer un dialogue de confiance. Il est donc en première ligne pour intervenir dans la sensibilisation, l'information et l'aide à l'arrêt du tabac notamment lors des moments stratégiques de leur vie de femme que sont un projet de grossesse, une grossesse en cours ou la naissance d'un enfant. De même, il appartient au pharmacien de rappeler l'importance de l'arrêt complet de toutes consommations de boissons alcoolisées.

Si un projet de grossesse est évoqué, le pharmacien a le devoir de sensibiliser les futures mamans sur les risques du tabac concernant la fertilité aussi bien féminine que masculine, sur les complications obstétricales et fœtales dues au tabac et l'intérêt d'un arrêt du tabagisme le plus précocement possible. Il pourra proposer un TNS adapté en fonction des recommandations précisées précédemment mais surtout l'orienter vers son médecin traitant et/ou des structures spécialisées. Comme nous l'avons vu, la prise en soin d'une personne tabagique nécessite des approches thérapeutiques qui ne se réduisent pas aux TNS.

En cas de grossesse, il contribue à renforcer la motivation à l'arrêt du tabac en rappelant les effets nocifs du tabac sans dramatiser ni culpabiliser la patiente. Le pharmacien doit informer la femme enceinte des méthodes recommandées par l'HAS pour arrêter de fumer et l'orientera vers son gynécologue, sa sage-femme, son médecin traitant ou vers un tabacologue.

Chez les jeunes mamans qui ont arrêté de fumer en prévision ou au cours de la grossesse, le pharmacien doit prévenir les rechutes en mettant en avant le bénéfice de cet arrêt pour toute la famille ou renforcer la motivation à l'arrêt si la patiente a poursuivi son tabagisme pendant la grossesse en mettant en avant les risques du tabagisme passif pour l'enfant.

Il est recommandé au pharmacien de remettre aux patients des brochures d'informations sur le tabac afin d'accompagner les fumeurs vers l'arrêt du tabac, par exemple :

- Pourquoi arrêter de fumer ?,
- Grossesse sans tabac,
- Arrêter de fumer sans grossir,
- J'arrête de fumer : le guide pratique pour y parvenir.

Ces brochures sont disponibles et téléchargeables sur le site Cespharm. Il est aussi fortement recommandé au pharmacien de proposer des entretiens de suivi afin de renforcer la motivation d'arrêt du tabac et de favoriser l'observance. Une fiche de suivi peut être remise à la patiente en lui proposant de revenir à l'officine quatre à cinq jours après sa date d'arrêt. Remplie au quotidien, ce document personnalisé servira de « tableau de bord » où peuvent être notés des conseils utiles par le pharmacien et des remarques par le patient. Il sert d'aide au dialogue durant la phase d'initiation du traitement (Annexe 4). La mesure du taux de CO expiré peut aussi être proposé par le pharmacien grâce à la mise à disposition dans les officines d'un analyseur de monoxyde de carbone. Une affiche présente à proximité des comptoirs permet d'informer la faisabilité du test dans l'officine, réalisable en quelques secondes (194).

La loi Hôpital, Patients, Santé et Territoires, en 2009 définit de nouvelles missions de santé publique et particulièrement la place du pharmacien parmi les intervenants des soins de premier recours. Le pharmacien trouve tout naturellement sa place dans l'accompagnement du sevrage tabagique. Il apparaît comme un interlocuteur de premier recours face aux périodes de questionnement, de doute, de baisse de motivation. Des conseils, de l'encouragement, des paroles positives suffisent parfois pour maintenir le fumeur dans son parcours de soin vers le sevrage.

# PARTIE III : ENQUÊTE

## 1. OBJECTIF

L'objectif principal de cette enquête est d'étudier les principaux déterminants de la poursuite du tabagisme durant la grossesse et les moyens éventuels utilisés pour arrêter de fumer. L'intérêt majeur est d'établir, à la lumière des résultats obtenus, des propositions susceptibles d'améliorer les pratiques dans ce domaine. De manière associée nous avons évalué l'exposition au tabagisme actif et passif de la femme enceinte (FE) de notre population étudiée.

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Il s'agit d'une enquête descriptive transversale et déclarative de la population étudiée par auto-questionnaire. Trois questionnaires numérotés (1 à 3) (Annexe 5) ont été distribués aux femmes enceintes en consultation prénatale dans une maternité régionale et chez des sages-femmes libérales. Cette enquête a été conduite à Nancy, Rombas et Toul pendant deux mois ; avril et mai 2017. Les sages-femmes libérales exerçant à Nancy ont été sollicitées par téléphone pour participer à cette enquête. Une sage-femme exerçant à Rombas en Moselle et trois sages-femmes exerçant à Toul en Meurthe-et-Moselle se sont volontairement proposées pour participer à cette enquête.

À la maternité régionale, les questionnaires ont été distribués par les secrétaires et remplis en salle d'attente. Le mode retour s'effectuait par l'intermédiaire d'une boîte aux lettres mise à disposition des patientes en salle d'attente garantissant ainsi l'anonymat.

Pour les cabinets de sages-femmes, le mode de distribution varie :

- en salle d'attente : distribution par une secrétaire,
- lors de l'entretien médical : enquête distribuée par la sage-femme et effectuée dans la salle de consultation.

Afin de vérifier la faisabilité de l'enquête, la pertinence et la compréhension des questionnaires, un pré-test contenant vingt questionnaires fut réalisé au sein de la maternité régionale de Nancy concernant un groupe de personnes issues de la même population enquêtée (femmes enceintes se présentant pour une consultation prénatale). Ce pré-test s'est effectué dans les mêmes conditions que celles prévues pour l'enquête (questionnaires remis par une secrétaire, remplis en salle d'attente et retour effectué dans la boîte aux lettres). À l'issue de ce pré-test, des modifications ont été apportées afin de mieux répondre aux besoins de l'enquête. La version finale du questionnaire tient compte des modifications nécessaires.

Au total, 335 questionnaires ont été distribués entre la maternité et les cabinets de sages-femmes libérales (140 à la maternité, 195 aux sages-femmes libérales). Nous avons récolté un total de 187 questionnaires dont 8 inexploitable (manque d'informations, les questionnaires n'ayant pas été remplis entièrement). Le recueil de 179 réponses exploitables a ainsi pu être effectif, 114 provenant du secteur libéral (SL) et 65 de la maternité (MAT), soit un taux de réponses spontanées de 53,43 %.

Les données ont été saisies à l'aide du logiciel Microsoft Excel et l'analyse des résultats a été effectuée à l'aide du logiciel EPI info (version 7.2).

Les femmes enceintes ont été réparties en trois populations :

- les fumeuses,
- les anciennes fumeuses (ayant arrêté avant ou pendant la grossesse),
- les non-fumeuses (n'ayant jamais commencé à fumer).

### **3. PRÉSENTATION DU QUESTIONNAIRE**

Trois questionnaires sont remis aux patientes :

- le questionnaire numéro un est destiné aux femmes enceintes qui fument,
- le questionnaire numéro deux est destiné aux femmes enceintes qui ont arrêté de fumer,
- le questionnaire numéro trois est destiné aux femmes enceintes qui n'ont jamais fumé.

Le questionnaire se compose de questions fermées à réponses uniques ou multiples. La dernière partie est réservée aux informations générales de la patientes (âge, parité, situation familiale et professionnelle, niveau d'étude).

### **4. RÉSULTATS**

Nous avons comparé les caractéristiques générales obtenus dans les deux populations étudiées (sages-femmes libérales et maternité) à savoir l'âge, la situation familiale, le niveau d'étude, la catégorie socio-professionnelle (CSP) ainsi que le trimestre de grossesse au moment de l'étude. Pour ces différentes données, la comparaison des deux populations n'est pas significative (il n'y a donc pas de différence statistiquement significative entre la population issue de la maternité et celle des sages-femmes libérales) car le P du test de Chi-2 ou du test exact de Fisher est supérieur à 0,05. Ainsi, afin d'obtenir un panel de réponse plus large, les deux populations ont été fusionnées. L'absence de différence significative est probablement due au faible échantillon de notre population. Le calcul de puissance a priori n'a pas été réalisé.

#### 4.1. Présentation générale de la population étudiée (n=179)

Cette enquête a permis de différencier trois populations de FE suivant leur statut tabagique. Ainsi, dans notre population on constate que 21 % des FE sont fumeuses, 21 % sont anciennes fumeuses et 58 % sont non-fumeuses.

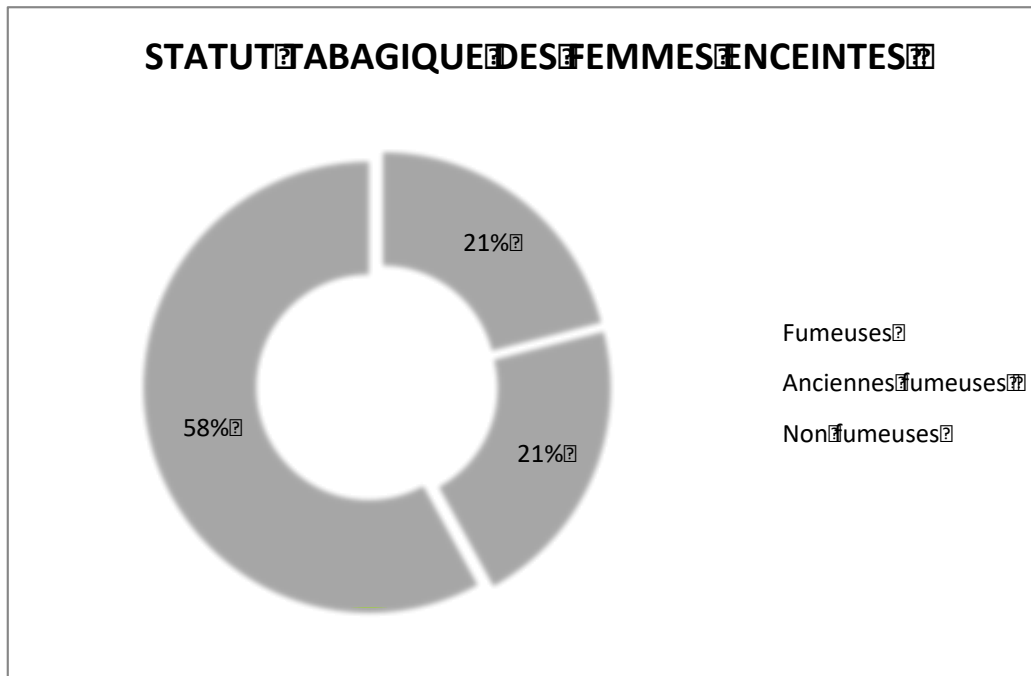


Figure 21 : représentation du statut tabagique des femmes enceintes interrogées (%)

Notons que les FE anciennes fumeuses sont celles qui ont arrêté de fumer avant ou pendant la grossesse et donc non fumeuses au moment de l'enquête. Les FE non fumeuses n'ont jamais fumé dans le passé.

## Âge

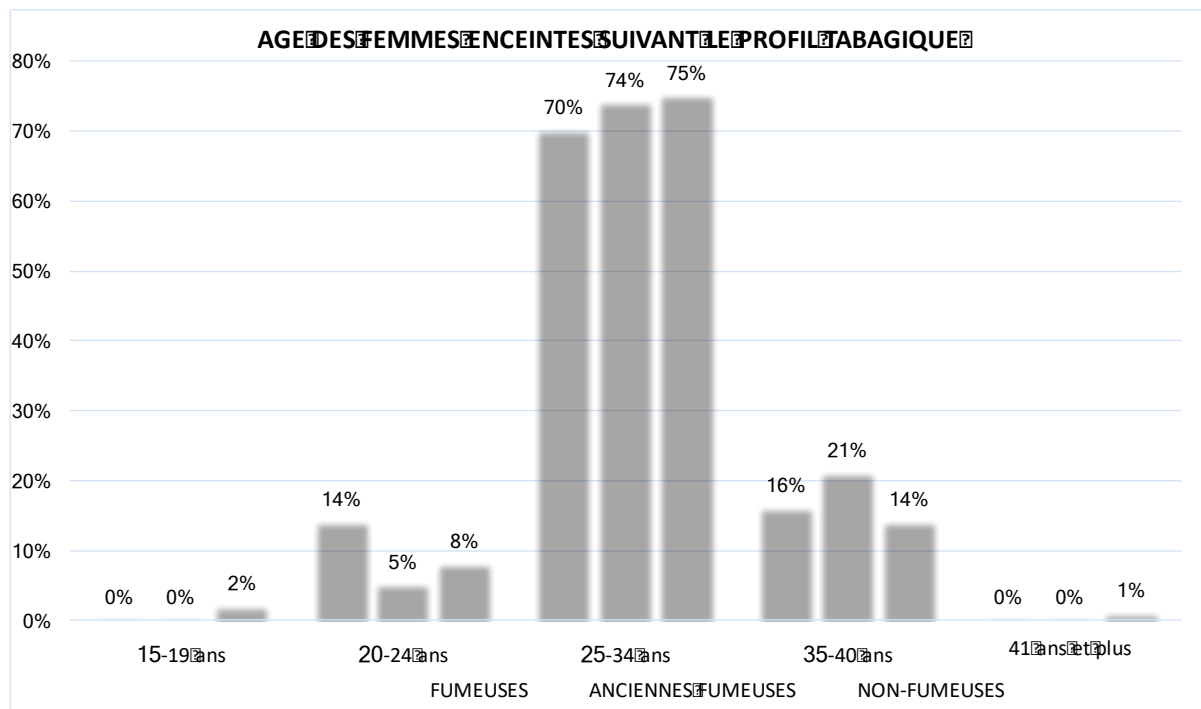


Figure 22 : âge des femmes enceintes suivant le profil tabagique

L'âge des femmes ayant participé à cette enquête se situe pour la majorité dans la tranche 25-34 ans.

## Situation familiale

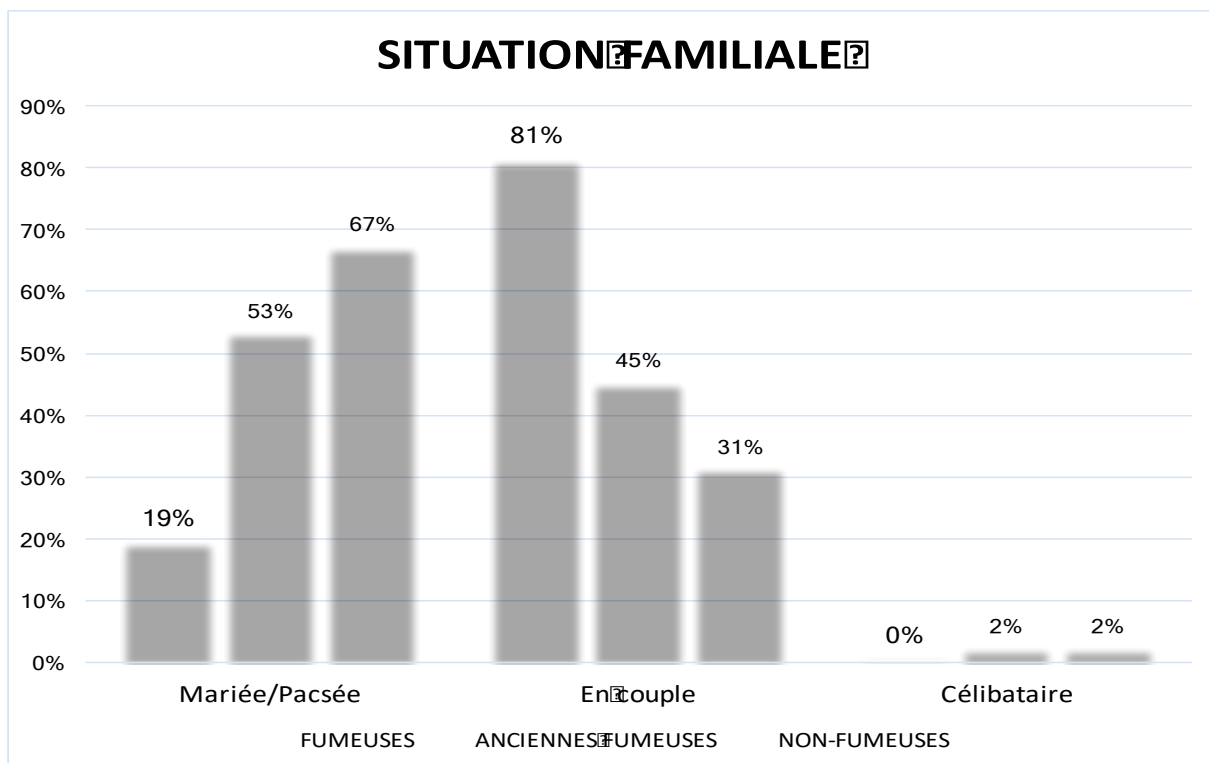


Figure 23 : situation familiale des femmes enceintes interrogées selon le profil tabagique

La majorité des FE fumeuses sont en couple (81 %), 19 % sont mariées ou pacsées et aucune n'a déclaré être célibataire.



### Inégalités sociales face au tabagisme

Les différences sociales entre les femmes enceintes qui cessent de fumer, celles qui poursuivent et celles qui n'ont jamais fumé ont été identifiées.

C'est ainsi qu'on s'aperçoit que 10 % des anciennes fumeuses et 10 % des non-fumeuses sont cadres moyens ou supérieurs contre 0 % pour les femmes qui fument.

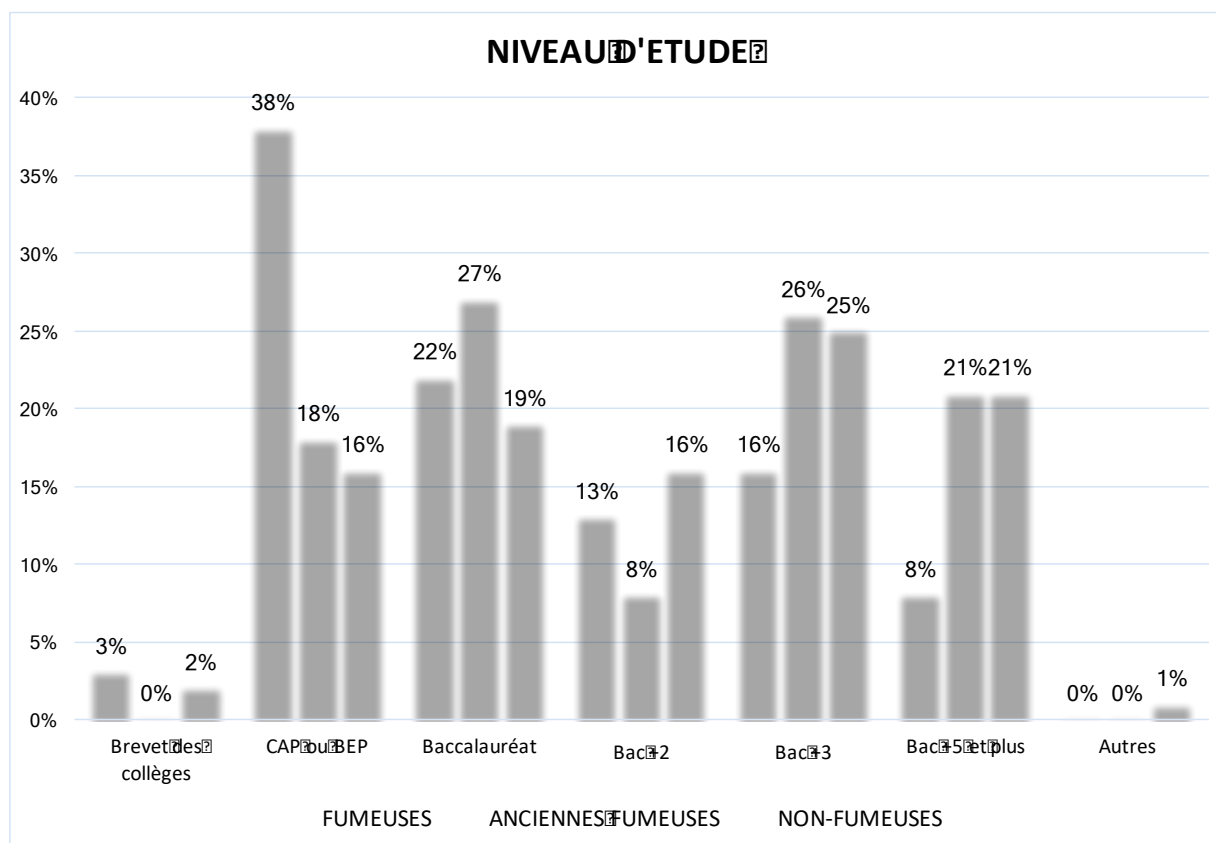


Figure 24 : niveau d'étude des femmes enceintes selon le profil tabagique (%)

Il en est de même pour le niveau d'étude : 21 % des non-fumeuses et 21 % des anciennes fumeuses ont un niveau Bac +5 ou plus contre 8 % pour les fumeuses.

38 % des femmes qui fument ont un niveau d'étude CAP/BEP contre 16 % pour les non-fumeuses.

Le test exact de Fisher a permis de mettre en évidence une différence significative entre les FE qui fument et les non-fumeuses suivant le niveau d'étude. Les femmes ayant réalisé des études supérieures au baccalauréat ont été comparées dans les deux groupes (fumeuses et non-fumeuses) : les FE non-fumeuses sont significativement plus nombreuses à avoir fait des études supérieures par rapport aux FE fumeuses (p-value = 0.01).

Les inégalités sociales face au tabagisme semblent se confirmer. Deux points importants sont constatés :

- les plus diplômées sont moins souvent fumeuses,
- les catégories professionnelles élevées présentent moins de femmes enceintes fumeuses.

Les mêmes constatations ont été réalisées en population générale. D'après le baromètre santé réalisé en France en 2005 et 2010, les inégalités sociales face au tabagisme apparaissent clairement et semble se maintenir ; la prévalence du tabagisme quotidien a augmenté parmi les personnes sans diplôme entre 2005 et 2010 (de 30 % à 34 %) et les diplômés de niveau inférieur au bac (de 27 % à 30 %). Concernant le statut d'activité, en 2010, 51 % des chômeurs fument quotidiennement contre 25 % des cadres (196).

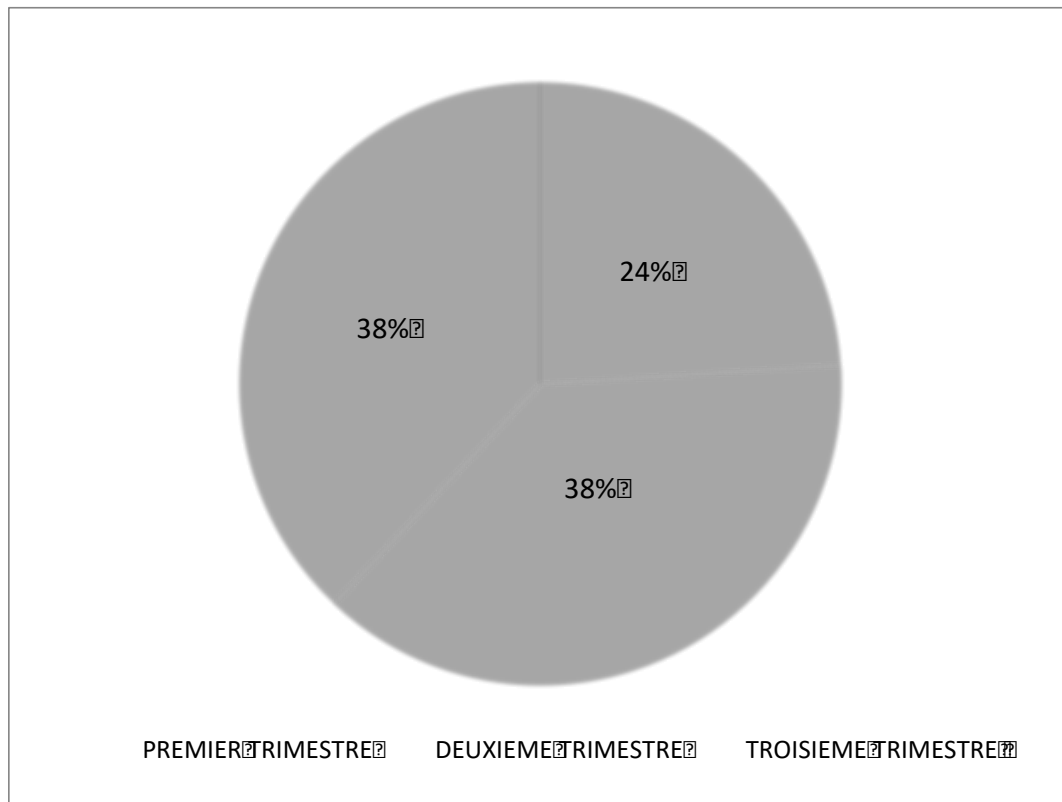
Les résultats de la présente étude sont cohérents avec la littérature nationale qui met en évidence une prépondérance du tabagisme gravidique chez les plus jeunes et les plus défavorisées.

Il est donc d'une grande importance de cibler nos campagnes de prévention.

## 4.2. Femmes enceintes fumeuses

Cette partie représente les résultats du questionnaire numéro 1 qui concerne les FE fumeuses au moment de l'étude. Elles sont 37 sur 179, soit 21 % des FE interrogées.

### Stade de la grossesse



**Figure 25 : pourcentage de FE qui fument au premier, deuxième et troisième trimestre de grossesse (%)**

Dans notre étude, les FE qui ont déclaré fumer semblent être moins nombreuses au premier trimestre.

Parmi les FE qui fument (figure 24) :

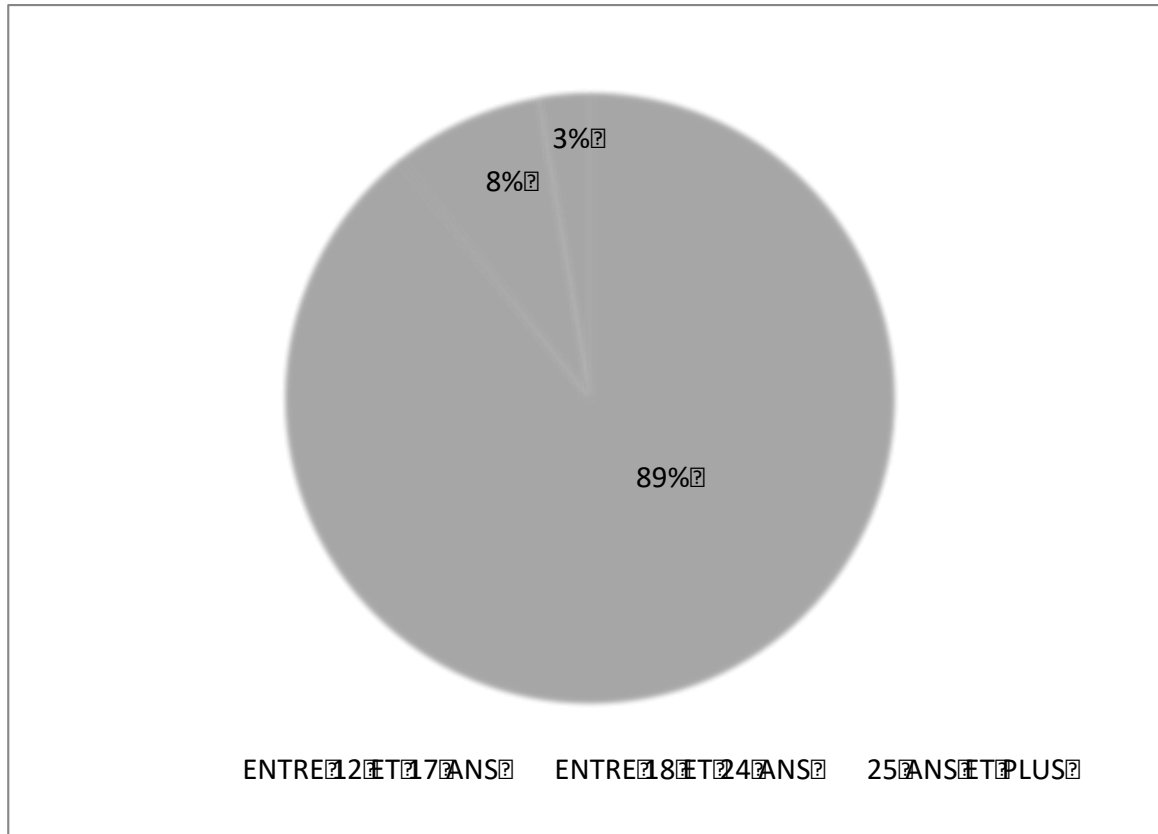
- 24 % sont au premier trimestre grossesse,
- 38 % sont au deuxième trimestre grossesse,
- 38 % sont au troisième trimestre de grossesse.

Cette prévalence est supérieure que celle retrouvée dans une étude publiée en 2015 par le bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH) qui montre une différence significative entre le nombre de fumeuse selon le stade de grossesse : les fumeuses étaient 19 % au deuxième trimestre contre 13 % au troisième trimestre ( $p < 0,001$ ). De même, la littérature indique une baisse progressive du tabagisme tout le long de la grossesse, comme le montre l'étude de Pickett *et al.* (197,198).

Il est cependant difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature car, dans notre enquête, les femmes ont été interrogées pendant la grossesse tous trimestres confondus et donc le tabagisme n'est pas évalué de façon longitudinale une fois l'accouchement terminé. De plus, les données n'ont pas été obtenues selon les mêmes modalités de passation (enquête téléphonique concernant les femmes

au deuxième et troisième trimestre de grossesse pour l'étude publiée en 2015 vs. enquête par auto-questionnaire tous trimestres confondus) (199).

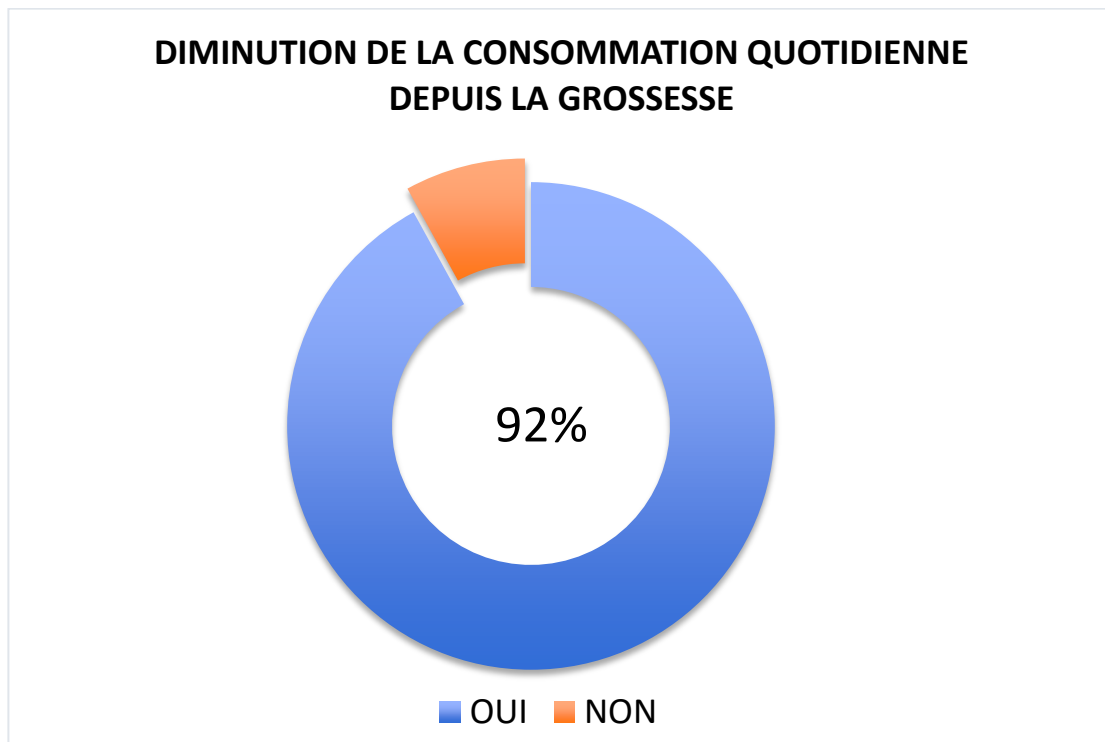
Âge de début du tabagisme



**Figure 26 : âge de début du tabagisme parmi les FE fumeuses (%)**

Comme le montre la figure 26, le début du tabagisme pour notre population se situe à l'adolescence entre 12 et 17 ans pour la très grande majorité des fumeuses c'est-à-dire pour 89 % d'entre-elles, 8 % déclarent avoir commencé à fumer entre 18 et 24 ans et 3 % à 25 ans ou plus.

Diminution de la consommation quotidienne de cigarettes avec la grossesse

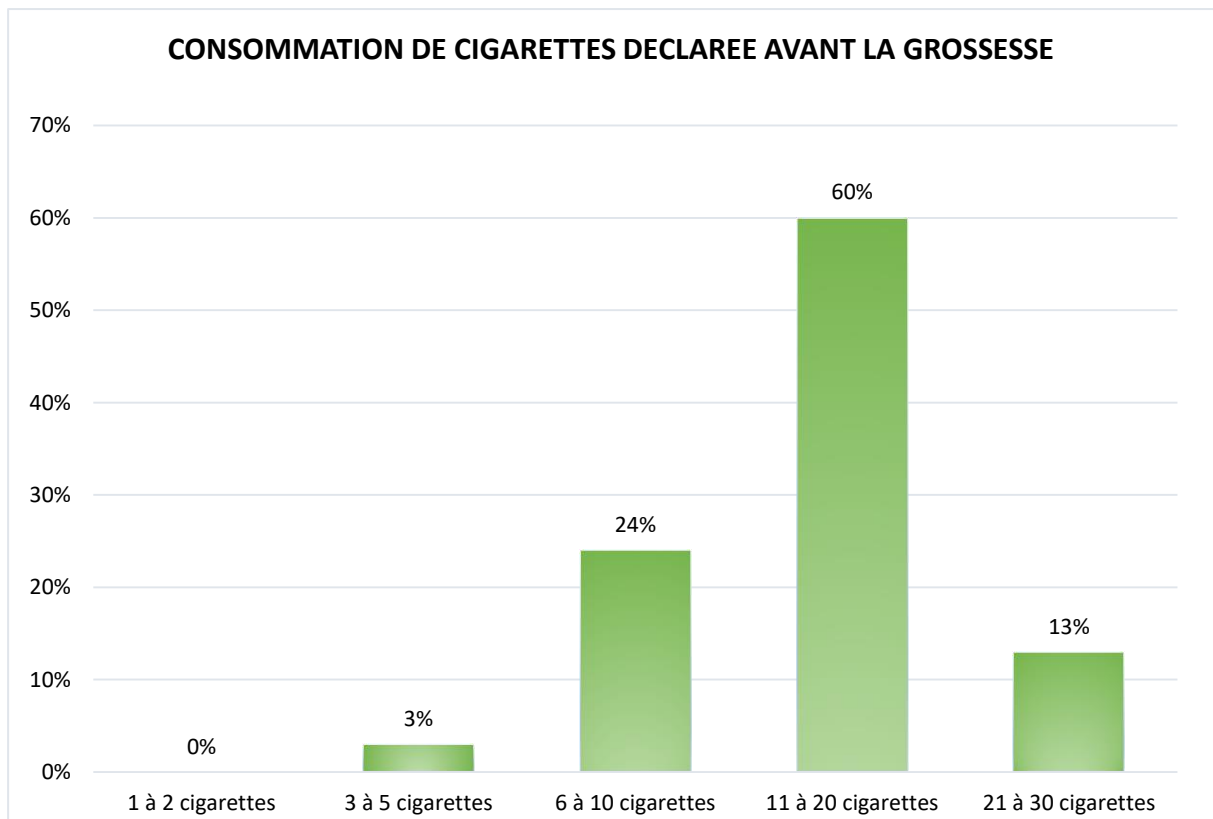


**Figure 27 : pourcentage de FE fumeuses qui déclarent avoir diminué leur consommation quotidienne de cigarettes (%)**

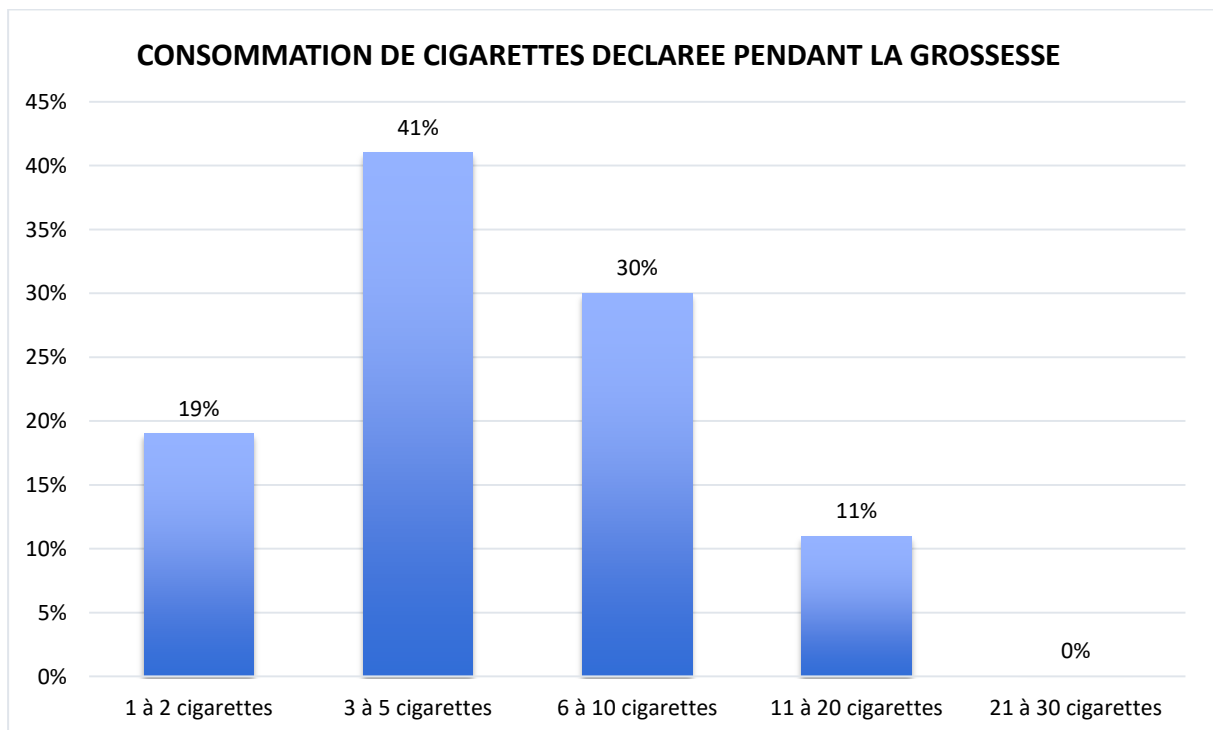
La grande majorité des FE fumeuses déclare avoir diminué leur consommation tabagique depuis la grossesse soit 92 % des femmes interrogées (34 sur 37 fumeuses).

Nombre de cigarettes fumées quotidiennement avant et pendant la grossesse

Les figures 28 et 29 représentent respectivement la consommation de cigarettes par jour avant la grossesse et pendant la grossesse.



**Figure 28 : consommation quotidienne de cigarettes avant la grossesse déclarée par les FE fumeuses (%)**



**Figure 29 : consommation quotidienne de cigarettes pendant la grossesse déclarée par les FE fumeuses (%)**

La consommation de cigarettes quotidiennes semble avoir diminuée avec la grossesse.

La tendance semble s'inverser : avant la grossesse, d'après le déclaratif, on observe une consommation plus importante pour la tranche 11 à 20 cigarettes par jour. Pendant la grossesse, la tranche 3 à 5 cigarettes apparaît comme la plus élevée.

Ces données confortent le résultat obtenu à la question « avez-vous diminué votre consommation depuis la grossesse » (figure 27). Mais gardons un certain recul, ces résultats sous-estiment probablement le nombre de cigarettes fumées car ils sont fondés sur les déclarations des femmes elles-mêmes.

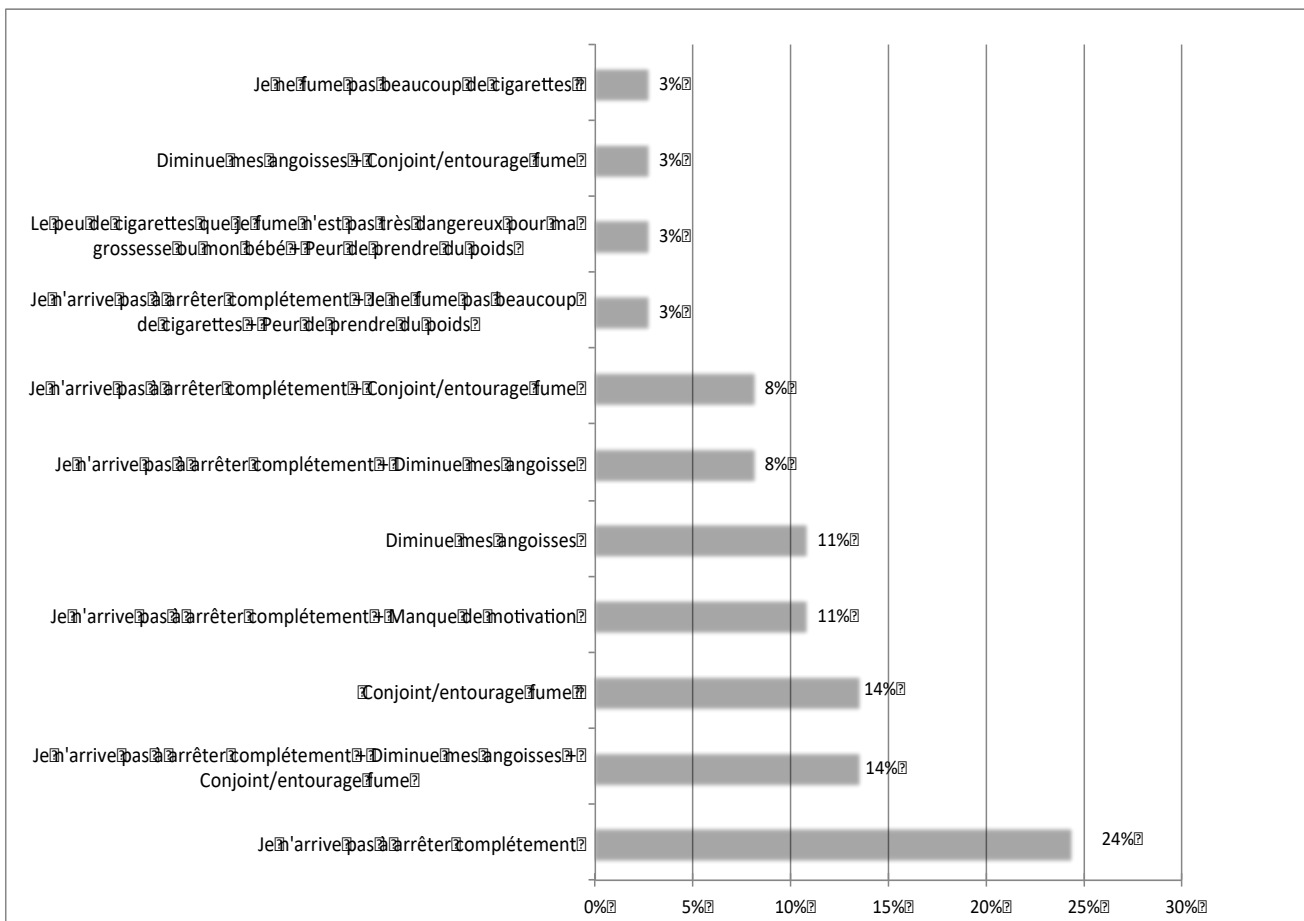
Comme nous l'avons vu, la diminution de la consommation au cours de la grossesse ne signifie pas une diminution des risques. Le phénomène de compensation s'installe avec une inhalation plus intense et plus profonde de la fumée sur les cigarettes qu'elles s'autorisent leur permettant d'avoir la dose de nicotine habituelle. Les taux de CO expirés sont identiques et la toxicité pour la mère et l'enfant ne change pas. Il est donc important, face à une femme enceinte qui déclare avoir diminué sa consommation, de mesurer le taux de CO expiré à l'aide d'un analyseur de CO permettant ainsi de déterminer l'intensité de l'intoxication tabagique (188) et de promouvoir l'arrêt total de la consommation quand cela est possible.

#### Les raisons de la poursuite du tabagisme

Afin de mieux comprendre les raisons qui poussent les FE à poursuivre leur consommation du tabac, plusieurs items ont été proposés. Les différentes réponses sont représentées dans la figure 30.

Pour l'ensemble de la population interrogée, les raisons majoritairement citées pour expliquer la poursuite du tabagisme sont :

- « je n'arrive pas à arrêter complètement », pour 24 %
- « la présence d'un tabagisme passif dans mon entourage », pour 14 %
- « aide à diminuer mes angoisses », pour 11 %.



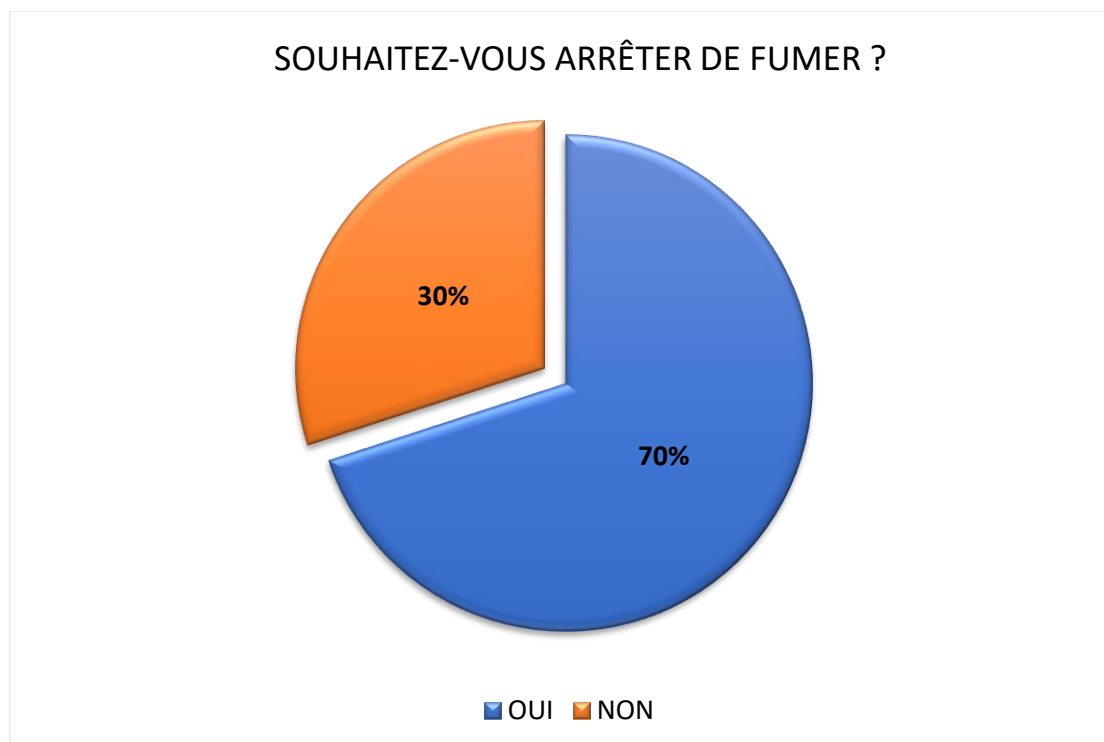
**Figure 30 : différentes raisons évoquées par les FE expliquant la poursuite du tabagisme pendant la grossesse (%)**



### Arrêt de la consommation

Les femmes ont été interrogées sur leur volonté ou non d'arrêter totalement leur consommation.

La figure 31 montre la répartition des femmes enceintes suivant leur volonté ou non d'arrêter de fumer : 70 % désirent arrêter de fumer contre 30 % qui ne sentent pas prêtes.



**Figure 31 : répartition en pourcentage des femmes enceintes qui souhaitent ou non arrêter de fumer (%)**

Nous leur avons également demandé si elles désiraient une aide provenant d'un professionnel de santé pour les aider à mieux anticiper le sevrage tabagique. Les FE avaient le choix entre les différents acteurs de santé rencontrés tout le long de la grossesse (médecin généraliste, sage-femme, gynécologue-obstétricien, dentiste, pharmacien, autre) ou un professionnel de santé spécialiste en tabacologie et plusieurs réponses étaient possibles. Les résultats se trouvent dans le tableau X.

**Tableau X : réponses reçues à la question « quelle(s) aide(s) souhaiteriez-vous recevoir pour diminuer ou arrêter votre consommation ? » (%)**

	SL <i>n</i> =26	MAT <i>n</i> =11	TOTAL <i>n</i> =37
Ne désire aucune aide	13 (50,00 %)	5 (45,45 %)	18 (48,65 %)
Désire une aide			
Médecin généraliste	1 (3,85 %)	0 (0,00 %)	1 (2,70 %)
Sage-femme	3 (11,54 %)	1 (9,09 %)	4 (10,81 %)
Médecin généraliste et sage-femme	0 (0,00 %)	1 (9,09 %)	1 (2,70 %)
Sage-femme et pharmacien	1 (3,85 %)	0 (0,00 %)	1 (2,70 %)
Tabacologue	6 (23,08 %)	4 (36,36 %)	10 (27,03 %)
Tabacologue et psychologue	1 (3,85 %)	0 (0,00 %)	1 (2,70 %)
Tabacologue et sage-femme	1 (3,85 %)	0 (0,00 %)	1 (2,70 %)

On constate que 49 % des FE ne désirent aucune aide provenant d'un professionnel de santé pour arrêter de fumer contre 51 %.

Ce tableau met en évidence un point fondamental : d'après notre étude, presque la moitié des FE fumeuses déclarent ne pas vouloir l'aide d'un professionnel de santé pour arrêter de fumer.

Parmi celles qui désirent une aide, 32 % déclarent vouloir un soutien par un spécialiste en tabacologie, 19 % par une sage-femme et seulement 3 % par un pharmacien.

### Tabagisme passif

Nous avons interrogé les FE sur la présence d'un tabagisme passif émanant de l'entourage proche à savoir conjoint, famille, amis, environnement professionnel.

Dans notre population étudiée, le tabagisme passif est (figure 32) :

- très fréquent pour 60 %,
- occasionnel pour 32 %,
- absent totalement pour 8 %.

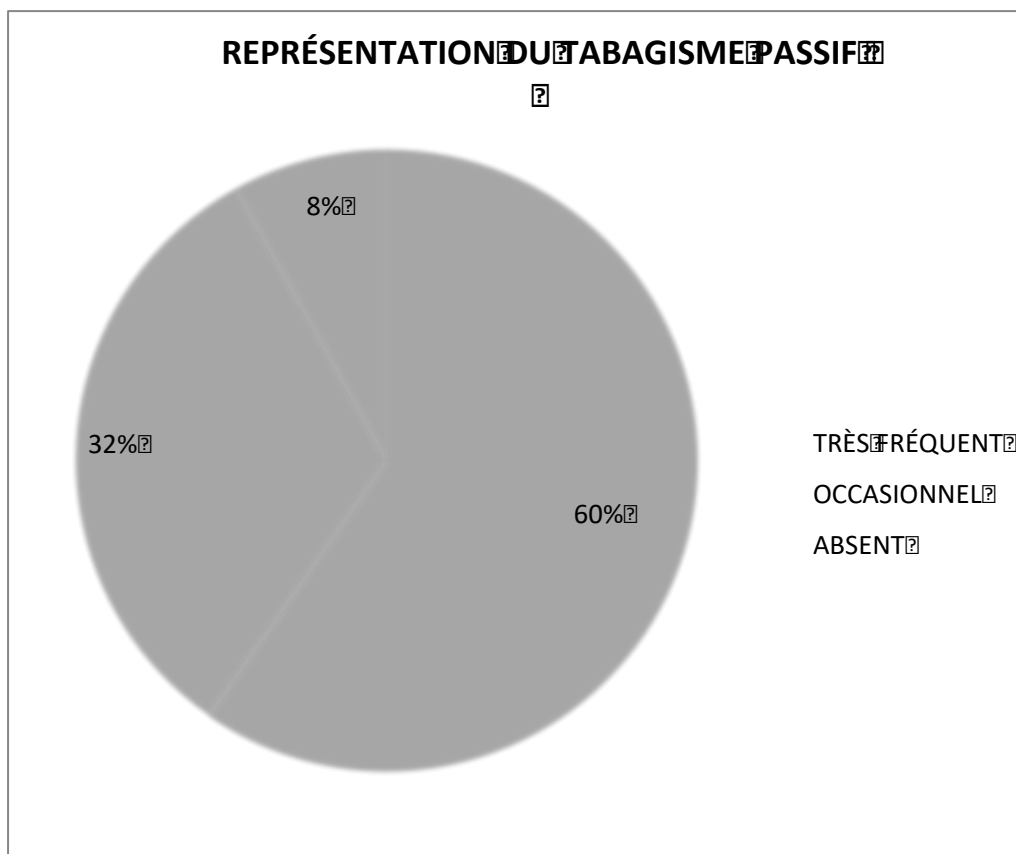
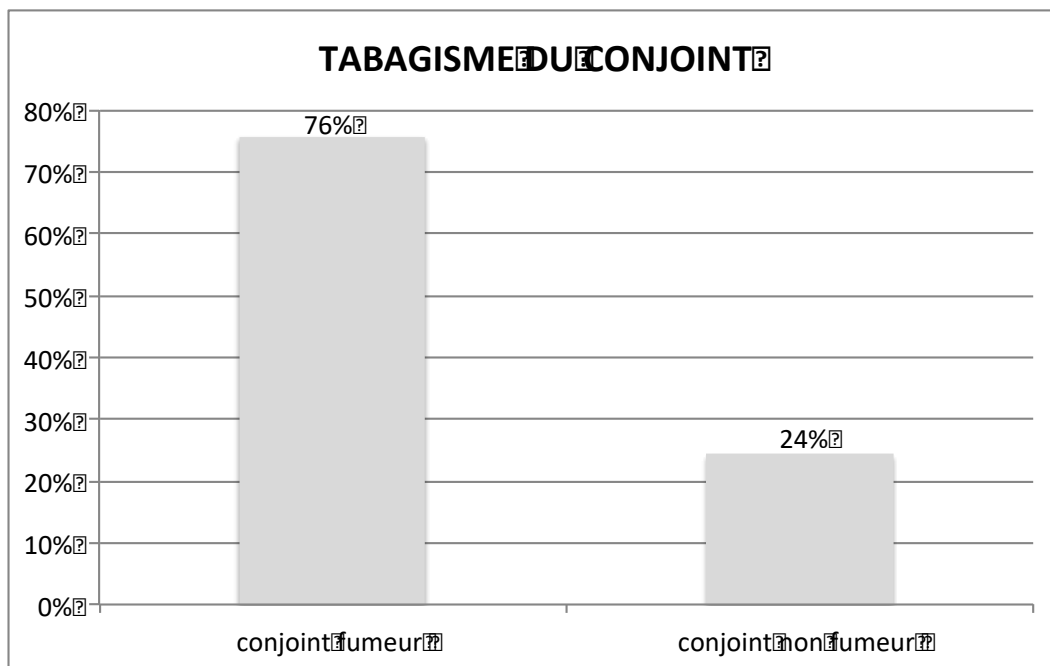


Figure 32 : représentation du tabagisme passif parmi les femmes enceintes fumeuses interrogées (%)

### Tabagisme du conjoint

Sur 37 FE fumeuses, 28 ont déclaré avoir un conjoint qui fume soit 76 % (figure 33).



**Figure 33 : profil tabagique du conjoint parmi les femmes enceintes fumeuses (%)**

### **4.3. Femmes enceintes non-fumeuses lors de l'étude, mais anciennes fumeuses**

Cette partie présente les résultats du questionnaire numéro 2 concernant les FE non-fumeuses au moment de l'enquête mais anciennes fumeuses ; elles sont 38 sur 179 femmes interrogées.

### Âge de début du tabagisme

Comme pour les FE fumeuses, le début du tabagisme des femmes « anciennes fumeuses » se situe à l'adolescence entre 12 et 17 ans pour la très grande majorité avec un taux de 68 % (figure 34).

5 % des femmes interrogées ont déclaré avoir commencé à fumer à l'âge de 11 ans ou moins.

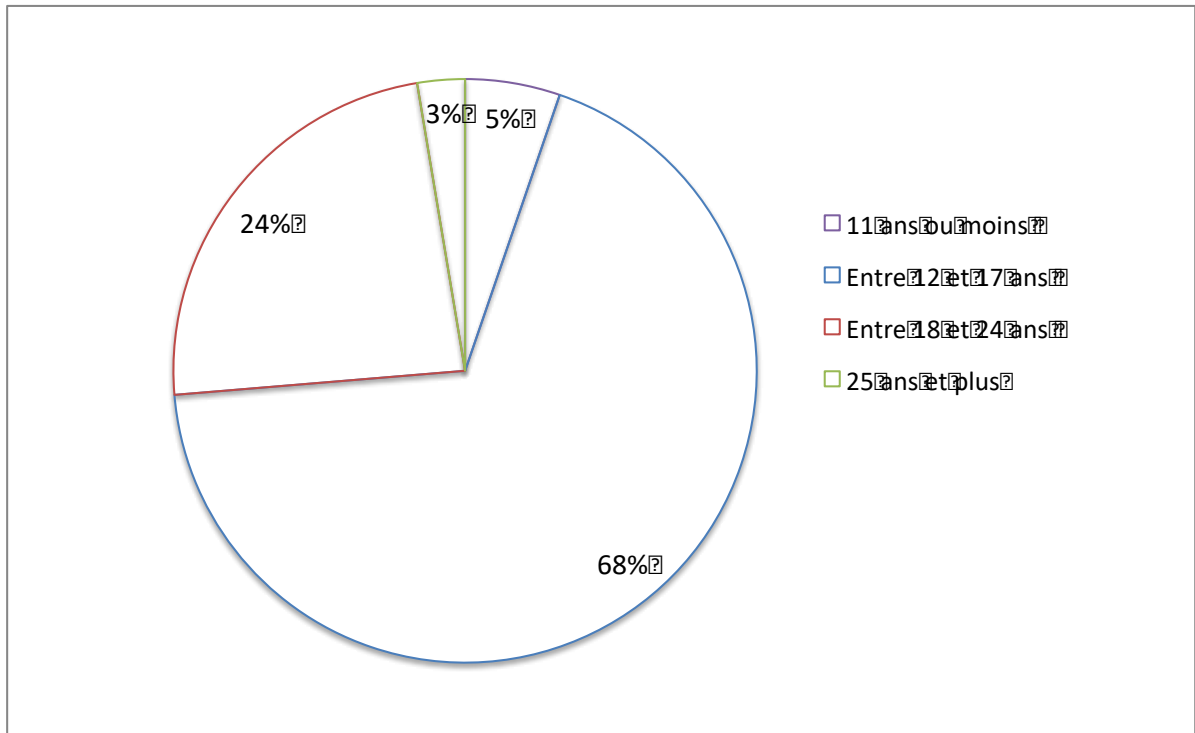


Figure 34 : âge de début du tabagisme chez les femmes enceintes « anciennes fumeuses »

Arrêt de la consommation

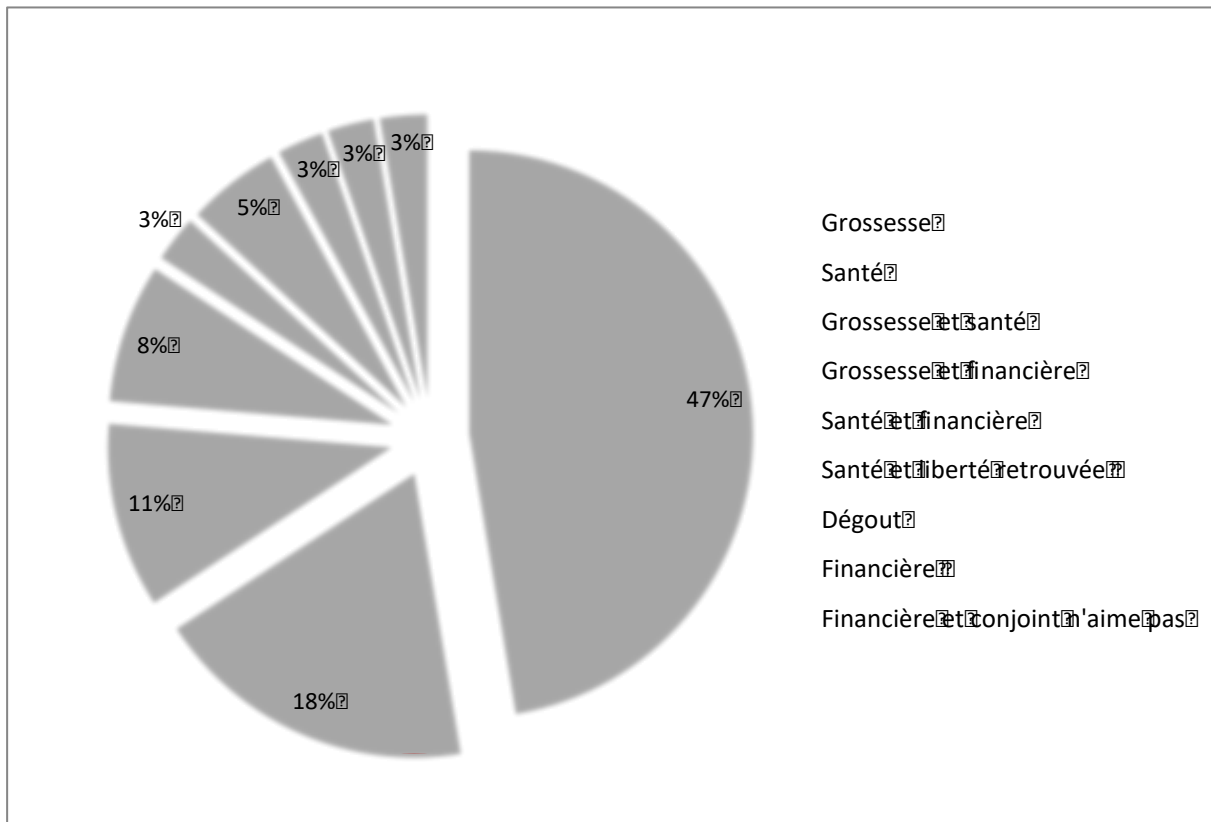


Figure 35 : représentation des différentes motivations qui ont poussé les FE à arrêter de fumer (%)

À la question « quelles ont été vos motivations pour arrêter de fumer ? » :

- 66 % ont cité au moins une fois la grossesse comme principale motivation,
- 37 % déclarent au moins une fois avoir arrêté pour leur santé,
- 17 % déclarent au moins une fois avoir arrêté pour des raisons financières.

Les moyens utilisés pour arrêter de fumer ont également été analysés (figure 36).

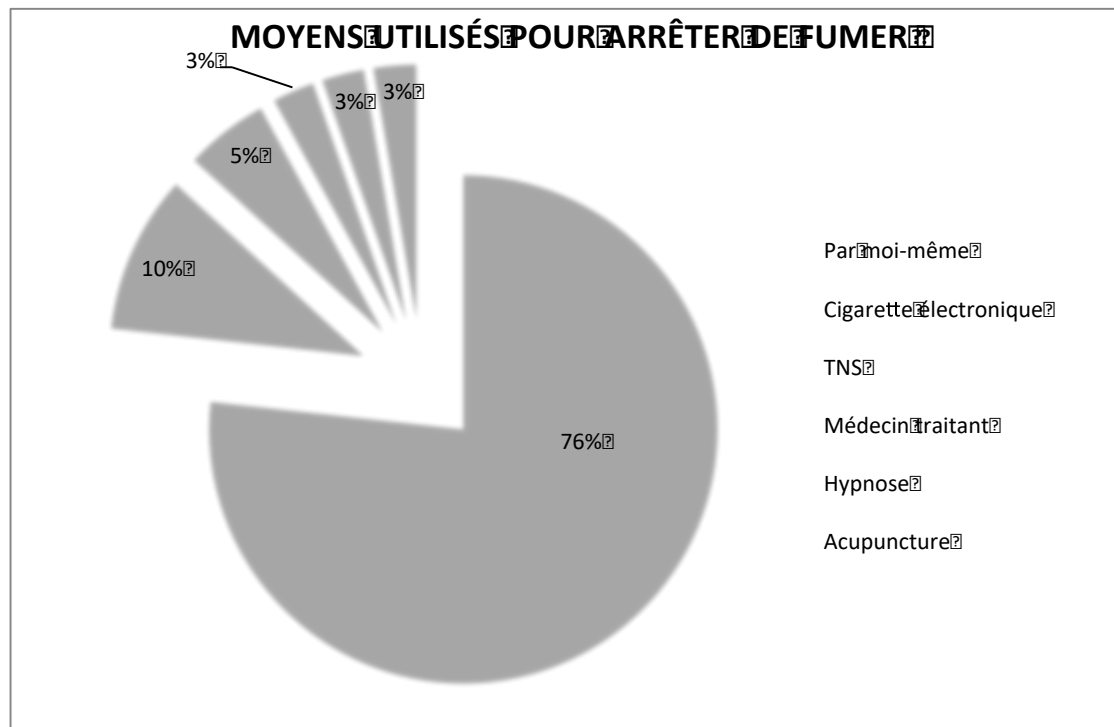


Figure 36 : les différents moyens utilisés par les FE anciennes fumeuses pour arrêter de fumer (%)

Ainsi, 76 % des femmes ont déclaré avoir arrêté de fumer sans aucune aide, alors que 10 % ont utilisé la cigarette électronique, 6 % une médecine parallèle (hypnose ou acupuncture), 5 % les substituts nicotiques.

Peu nombreuses sont celles qui ont demandé un accompagnement par un professionnel de santé pour arrêter leur consommation car elles représentent seulement 3 % de notre étude.

Il aurait été intéressant d'estimer le nombre de cigarettes fumées avant le sevrage chez les FE anciennes fumeuse pour comparer les niveaux de dépendance avec les FE fumeuses.

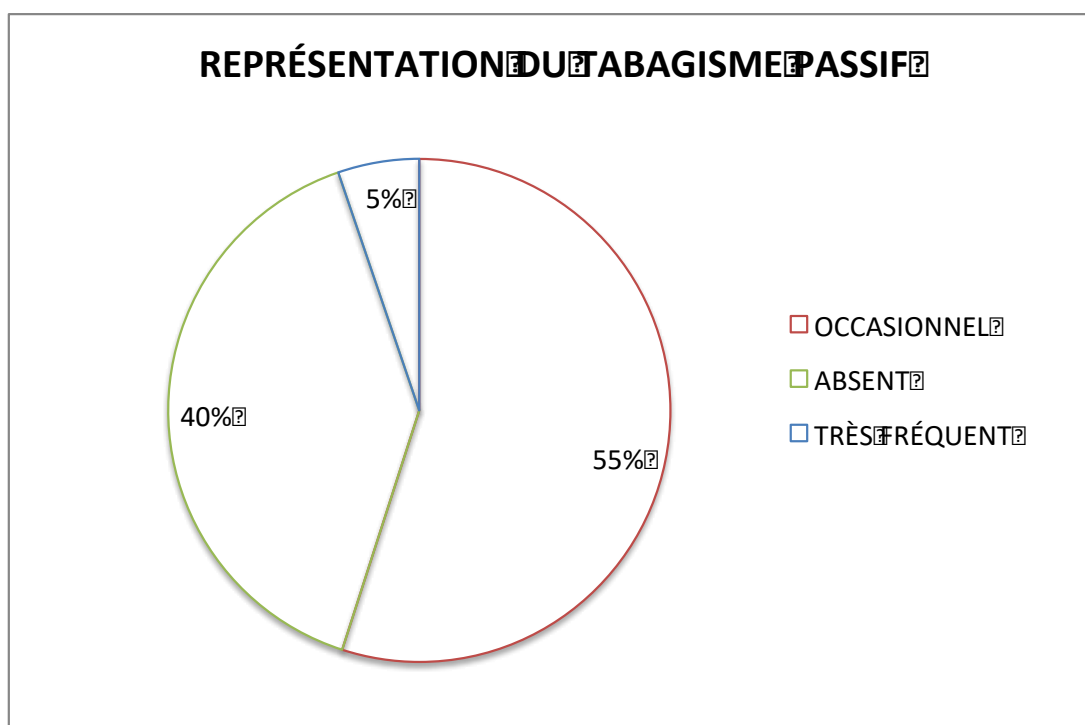
On pourrait alors s'attendre à un niveau de dépendance plus faible pour les anciennes fumeuses et particulièrement celles qui ont arrêté de fumer par elle-même.

Moment de l'arrêt tabagique : « avez-vous arrêté avant ou pendant la grossesse ? »

Elles sont 50 % à déclarer avoir arrêté le tabagisme pendant la grossesse.

Parmi elles, 95 % déclarent avoir arrêté leur consommation par elles-mêmes, sans l'utilisation de substitut ni même sans l'intervention d'un professionnel de santé.

## Tabagisme passif



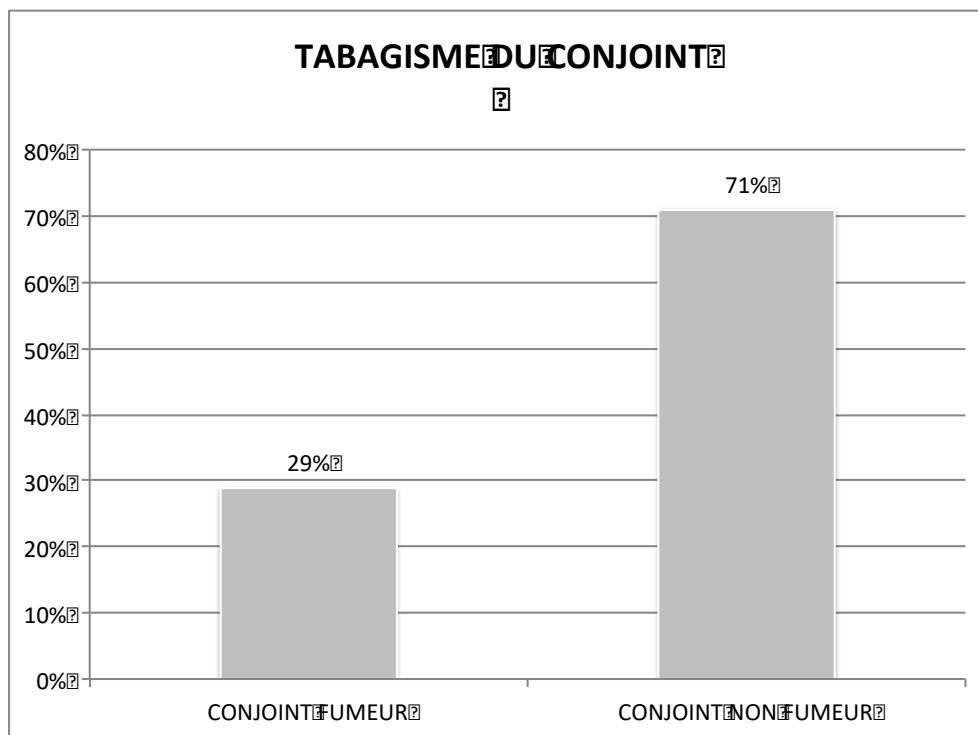
**Figure 37 : représentation du tabagisme passif parmi les FE anciennes fumeuses interrogées (%)**

Comme pour les FE qui fument au moment de l'enquête, celles qui ont arrêté de fumer ont été interrogées sur l'éventuelle exposition au tabagisme passif provenant de l'entourage. Parmi les anciennes fumeuses interrogées, le tabagisme passif est (figure 37) :

- très fréquent pour 5 %,
- occasionnel pour 55 %,
- absent totalement pour 40 %.

### Tabagisme du conjoint

Sur 38 FE qui ont arrêté de fumer, 27 ont un conjoint qui ne fume pas soit 71 % contre 11 qui ont un conjoint fumeur, soit 29 % (figure 38).



**Figure 38 : pourcentage de femmes enceintes anciennes fumeuses qui ont un conjoint fumeur et non-fumeur (%)**



#### 4.4. Femmes enceintes non-fumeuses avant et pendant la grossesse

Cette partie représente les résultats du questionnaire numéro 3 concernant les FE n'ayant jamais fumé. Elles sont 104 sur 179 FE interrogées.

##### Tabagisme passif

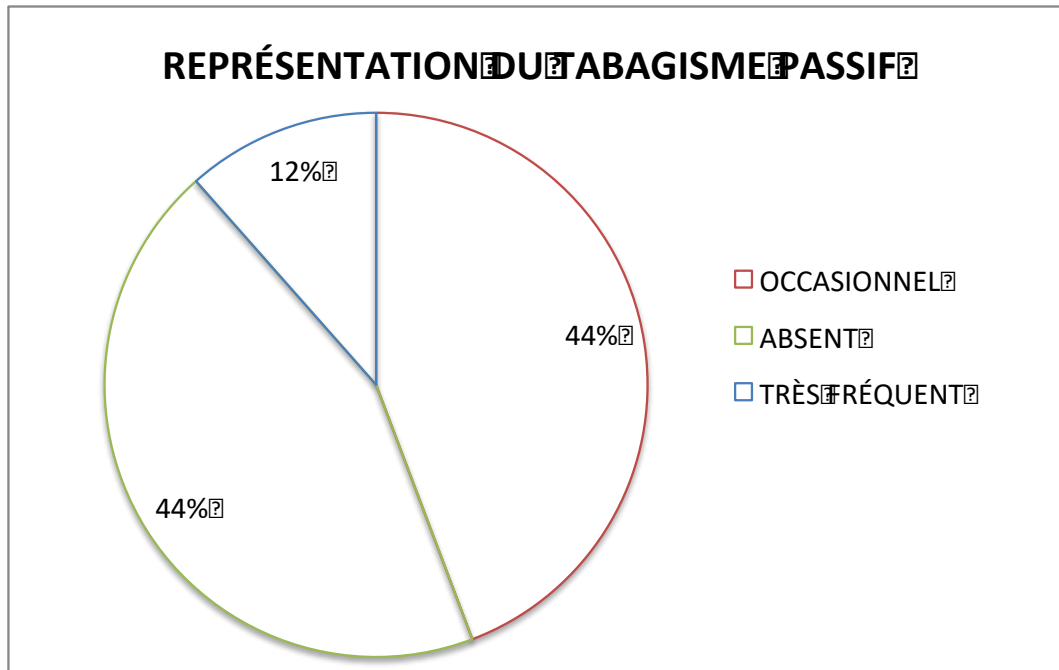
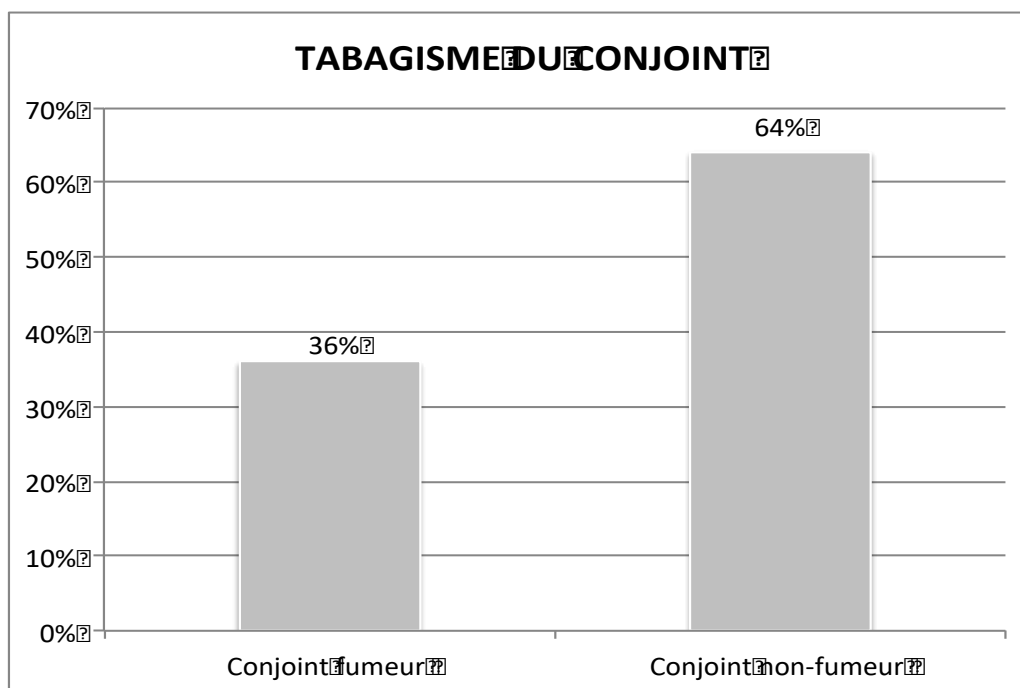


Figure 39 : représentation du tabagisme passif parmi les femmes enceintes non-fumeuses interrogées (%)

Parmi les FE non-fumeuses interrogées, le tabagisme passif est :

- pour 12 % très fréquent,
- pour 44 % occasionnel,
- pour 44 % absent totalement.

Tabagisme du conjoint



**Figure 40 : pourcentage de femmes enceintes non-fumeuses qui ont un conjoint fumeur et non-fumeur (%)**

Sur 104 FE qui ne fument pas et qui n'ont jamais fumé, 67 ont un conjoint non-fumeur soit 64 % (figure 40).

## 5. Discussion

Le questionnaire permet de différencier les femmes enceintes en trois catégories :

- les fumeuses,
- les non-fumeuses,
- les anciennes fumeuses.

L'enquête révèle une moyenne de 21 % de femmes enceintes fumeuses actives au cours de la grossesse, 21 % d'ex-fumeuses et 58 % de non-fumeuses.

Ces chiffres sont cohérents avec les résultats du baromètre santé de 2010 : en France la prévalence du tabagisme quotidien au cours de la grossesse concerne 24 % des femmes enceintes.

De plus, la France a connu une forte augmentation du tabagisme des jeunes et l'initiation se fait de plus en plus tôt. Aujourd'hui, l'initiation du tabagisme féminin est estimée aux alentours de 15 ans. Dans notre étude, le début du tabagisme déclaré se situe dans la tranche 12-17 ans pour la majorité des fumeuses ou des anciennes fumeuses (89 % et 68 %) (196). Il est donc d'une grande importance de lutter contre l'installation des jeunes dans un tabagisme régulier et de cibler les campagnes de prévention à destination des 14-18 ans.

### Tabagisme actif

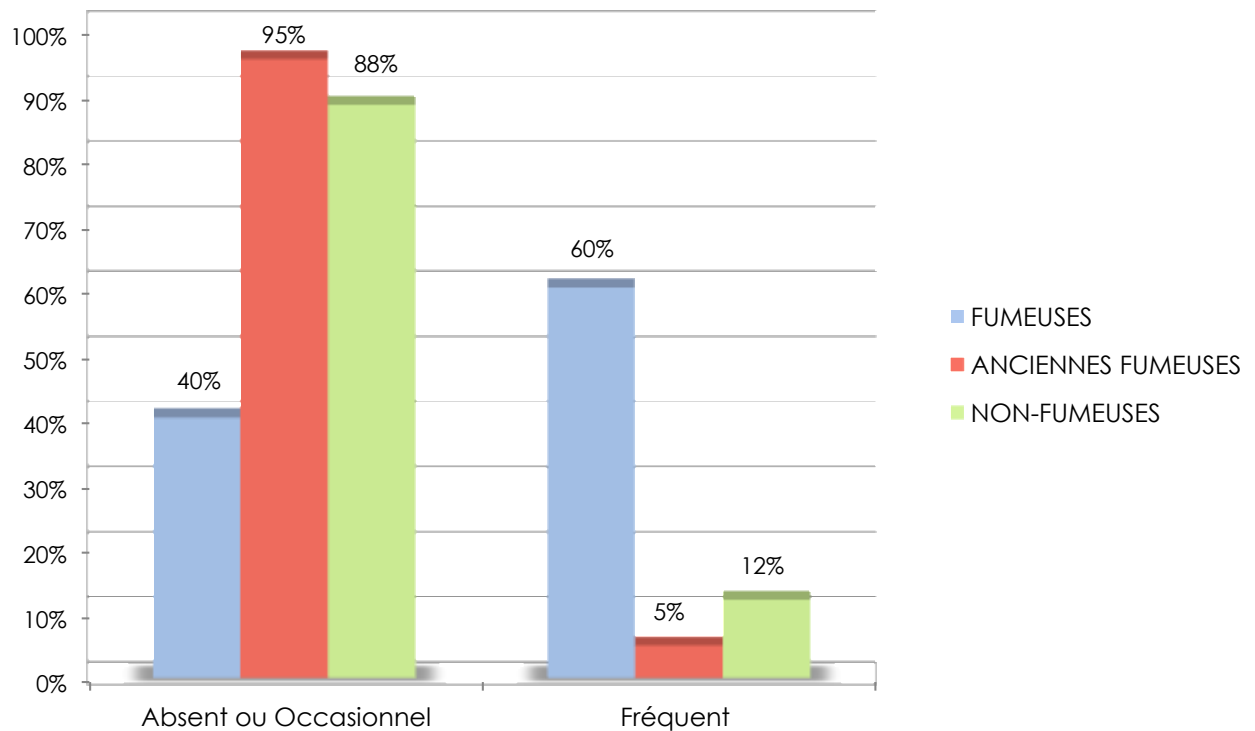
L'annonce de la grossesse est perçue comme une source de motivation forte pour diminuer ou arrêter sa consommation tabagique. Dans notre étude, 92 % des FE fumeuses ont déclaré avoir diminué leur consommation quotidienne de cigarettes depuis l'annonce de leur grossesse. La majorité des femmes enceintes ont répondu fumer entre 3 à 5 cigarettes au moment de l'enquête (41 %) et les FE fumant moins de dix cigarettes par jour sont plus représentées que celles en fumant plus de dix.

Ces résultats sont similaires à ceux retrouvés dans l'étude de Blanchon et *al.* où 52 à 53 % des femmes enceintes fumeuses fument entre 1 et 5 cigarettes par jour, 27 à 30 % fument 6 à 10 cigarettes par jour et 12 % en fument 11 à 15 (200).

Ainsi conformément aux données de la littérature, notre étude montre que la majorité des femmes qui n'arrêtent pas de fumer pendant leur grossesse ont néanmoins diminué leur consommation. Mais comme nous l'avons vu, la diminution de la consommation au cours de la grossesse ne signifie pas une diminution des risques. Il est donc important d'informer la FE qui diminue sa consommation sur le phénomène de compensation avec une inhalation plus intense et plus profonde de la fumée sur les cigarettes qu'elle s'autorise. La mesure du taux de CO expiré permet de les sensibiliser et ainsi de promouvoir l'arrêt total de la consommation quand cela est possible.

### Tabagisme passif

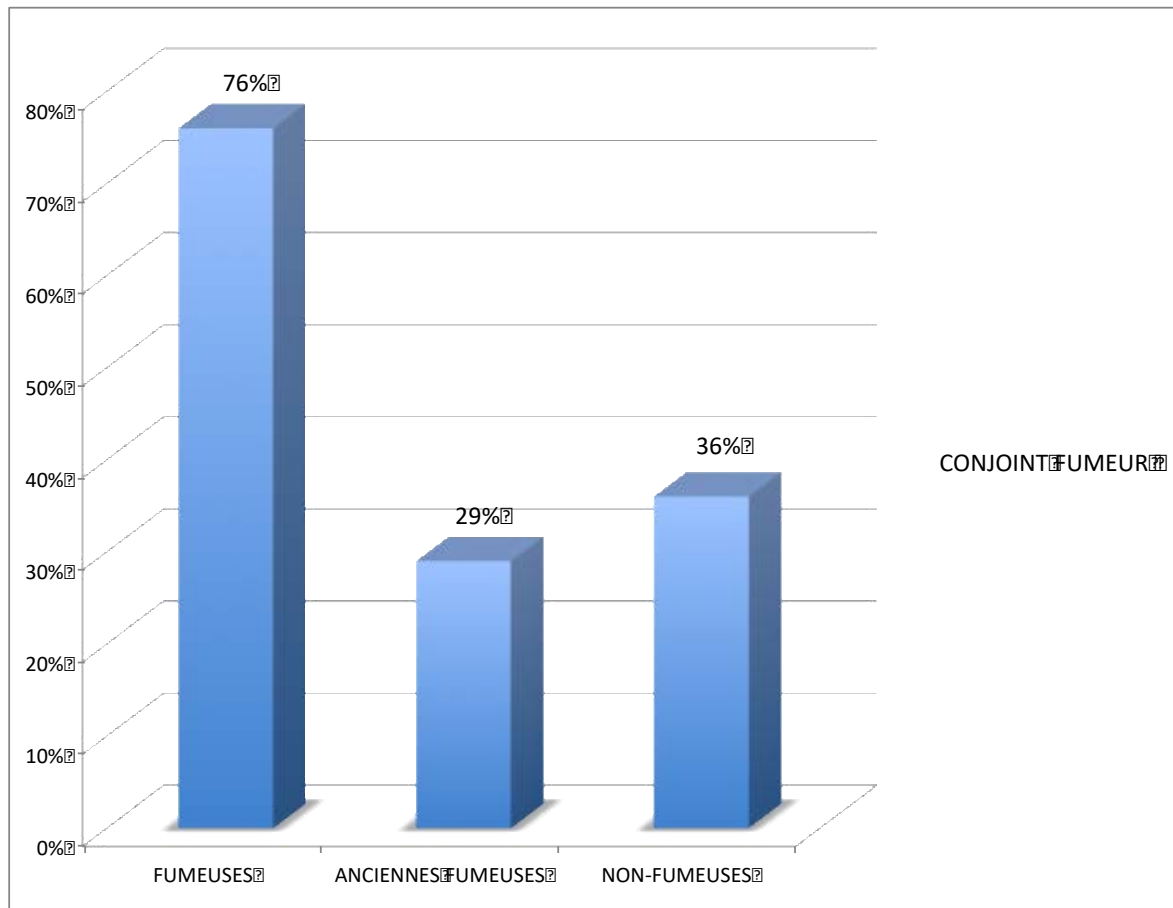
Cette étude confirme l'importance de certains facteurs pouvant influencer l'arrêt ou la poursuite du tabac pendant la grossesse notamment le tabagisme de l'entourage. C'est d'ailleurs une des raisons citées par les FE pour expliquer la poursuite du tabac pendant la grossesse.



**Figure 41 : représentation du tabagisme passif chez les FE fumeuse, anciennes fumeuses et non-fumeuses (%)**

Dans notre étude, le test exact de Fisher met en évidence une différence statistiquement significative ( $p$ -value = 0.001) entre les anciennes fumeuses et les fumeuses concernant la présence ou non d'un tabagisme passif par l'entourage.

L'absence d'exposition au tabagisme de l'entourage est significativement plus élevée chez les femmes qui ont réussi à arrêter de fumer que chez les fumeuses. De même, l'absence de tabagisme passif est significativement supérieure chez les femmes non-fumeuses par rapport aux fumeuses.



**Figure 42 : présence d'un conjoint fumeur parmi les fumeuses, les anciennes fumeuses et les non-fumeuses (%) (p-value <0,001)**

Le tabagisme du conjoint semble être un facteur associé à l'échec du sevrage.

En effet, il existe une différence statistiquement significative entre les fumeuses et les anciennes fumeuses selon le statut tabagique de leur conjoint, mis en évidence par le test exact de Fisher (p-value < 0,001).

De même, la présence d'un conjoint fumeur est significativement plus importante chez les FE fumeuses par rapport aux non-fumeuses (p-value < 0,001).

Parmi les FE fumeuses 76 % ont un conjoint fumeur contre 29 % pour les anciennes fumeuses et 36 % pour les non-fumeuses.

Il a été mis en évidence dans la littérature l'impact d'un conjoint qui fume sur les chances d'arrêt et les risques de rechute. Ainsi, les femmes dont le conjoint fume auront plus de difficultés à arrêter de fumer contrairement aux femmes dont le conjoint est non-fumeur. Notre étude corrobore les résultats de la littérature.

Enfin, il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les anciennes fumeuses et les non-fumeuses (p-value > 0,05).

Il est donc impératif d'inclure le conjoint dans la stratégie de prise en charge de l'arrêt du tabac. La considération du statut tabagique de la femme et de son conjoint est donc une étape clé et non négligeable.

### Vers l'arrêt du tabagisme

La grossesse apparaît comme étant la principale motivation dans l'arrêt de la consommation tabagique pour les anciennes fumeuses de notre population.

Parmi les FE fumeuses, les raisons évoquées pour tenter d'expliquer l'échec du sevrage sont :

- pour 24 % : « j'ai réduit ma consommation de cigarettes ou je n'arrive pas à arrêter complètement », ce qui semble être en faveur d'une forte dépendance,
- pour 14 % « mon conjoint/entourage fume » dénonce la présence d'un tabagisme passif,
- pour 11 % « cela diminue mes angoisses » met en avant le renforcement positif,
- pour 3 % « je ne fume pas beaucoup de cigarettes » peut apparaître comme une manière de déculpabiliser en sous-estimant la consommation.

Ces résultats corroborent ceux de l'étude réalisée par Blanchon et *al.* intitulée « tabac et grossesse ». Les femmes qui déclarent avoir poursuivi leur consommation sans parvenir à s'arrêter valident leur attitude par (200) :

- la présence d'une dépendance,
- la présence de stress, de nervosité, d'angoisse,
- l'existence d'un problème de couple,
- l'échec de leurs précédentes tentatives d'arrêt,
- mais aussi par le caractère occasionnel de leur tabagisme rendant inutile le sevrage.

D'autres raisons ont été évoquées dont l'outil « anti-stress » perçu comme l'obstacle majeur à l'arrêt par 62 % des fumeurs en général (195). Pourtant, des études ont démontré que le niveau d'anxiété augmente au cours des deux premières semaines qui suivent le sevrage tabagique pour diminuer après un mois d'arrêt à un niveau moindre qu'avant le sevrage (195). Également évoqué, la peur d'une prise pondérale représente un frein aux résolutions de sevrage. Des auteurs ont analysé cinquante-cinq études consacrées à cette relation avec une attention particulière à l'effet du sexe. Ainsi, il semble que cette association soit bien ancrée dans l'esprit et particulièrement chez les femmes et jeunes femmes (201).

Néanmoins, bien que 70 % des FE fumeuses dans notre population souhaitent arrêter de fumer, 49 % ne désirent pas l'aide d'un professionnel de santé. Différentes hypothèses nécessitent d'être étudiées pour tenter d'expliquer ce choix :

- sous-estimation de l'importance et de la nécessité d'un professionnel de santé dans la prise en charge du sevrage,
- manque d'informations apportées de la part de ces professionnels de santé aux FE,
- sous-estimation de leur propre dépendance,
- surestimation des capacités à arrêter seule.

De plus, à la question « quelle(s) aide(s) souhaiteriez-vous recevoir pour diminuer ou arrêter votre consommation ? », elles sont très peu nombreuses à évoquer le pharmacien. Ce résultat peut laisser imaginer une sous-évaluation par les FE du rôle du pharmacien dans la prise en charge du tabagisme, qui pourtant a une place très importante par son accessibilité et sa proximité.

Une enquête réalisée auprès des pharmaciens d'officine sur la prise en charge du tabagisme chez la FE et sur les formations acquises pourrait les sensibiliser davantage sur le sujet. Combien utilisent le conseil minimal ? Combien redirigent vers une consultation spécialisée ?

Il est démontré qu'une session de quinze minutes de conseils d'arrêt augmente significativement les chances de réussite lorsqu'elle est réalisée par un professionnel de santé (202).

Il est donc important d'inciter tout professionnel de santé à promouvoir le conseil minimal et suivre une formation si nécessaire.

Enfin, dans notre étude, rares sont les femmes qui ont arrêté de fumer avec l'aide d'un traitement substitutif à la nicotine (5 %). L'enquête de Dagorne et *al.* et l'enquête nationale de 2003 (202) trouvent un pourcentage similaire. On pourrait s'interroger sur la crainte d'utiliser les TNS par les FE, la peur d'une incompatibilité ou un manque d'information qui tend à diminuer l'utilisation des substitutions pendant la grossesse. Pourtant autorisés chez la femme enceinte depuis 1997, ils permettent, en cas de forte dépendance nicotinique, de limiter le syndrome de sevrage et de prévenir la survenue de dépression (202).

### Tabagisme et parité

Dans notre étude, la parité n'intervient pas comme un facteur statistiquement significatif influençant le statut tabagique de la FE bien que la multiparité semble être un élément favorisant l'arrêt du tabagisme dans l'enquête de Blanchon et *al.* (202).

### Tabagisme et co-addiction

1 personne sur 179 a déclaré consommer du cannabis en plus du tabac pendant la grossesse. Mais, quelles que soient les stratégies de sondage, il existe souvent une sous-estimation de la consommation déclarée de produits psychoactifs.

Outre de la consommation tabagique, il est important d'interroger la femme enceinte sur la présence éventuelle d'une autre addiction au vu des effets dévastateurs sur l'évolution de la grossesse, la santé de la mère et de son enfant.

## **6. Limites de l'étude**

Il aurait été intéressant d'évaluer de manière rétrospective l'évolution du comportement tabagique chez les femmes enceintes de la période anté-conceptionnelle à la période post-natale et d'étudier, parmi celles qui ont arrêté de fumer pendant la grossesse, combien ont rechuté après l'accouchement.

Le manque d'information dans notre étude concernant le degré de dépendance tabagique des patientes qui fument par un test de Fagerström et la prise la mesure du taux de CO dans l'air expiré est regrettable. Pour cela, il aurait été judicieux que la sage-femme réalise elle-même l'enquête auprès de sa patiente et, qu'à la fin du questionnaire, demande aux volontaires de mesurer le taux de CO dans l'air expiré. De plus, il aurait été fort intéressant de connaître le nombre de cigarettes consommées par jour en moyenne par les anciennes fumeuses afin de comparer les niveaux de dépendance avec les FE fumeuses.

Il manque également une information importante concernant les anciennes fumeuses à savoir le moment exact du sevrage tabagique. En effet, nous connaissons arbitrairement le moment de l'arrêt c'est-à-dire « avant ou pendant la grossesse », mais nous ignorons à quel stade de la grossesse a eu lieu cet arrêt.

Il aurait été intéressant de demander aux femmes enceintes si elles ont bénéficié d'une aide ou reçu des informations provenant des différents acteurs de santé rencontrés. De même pour celles ayant un conjoint fumeur, s'il fut intégré au même titre dans la stratégie de prise en charge.

Enfin, le questionnaire présente une erreur de conception concernant la répartition des tranches d'âge.

# CONCLUSION

Le tabagisme gravidique est le principal facteur modifiable de l'ensemble des complications périnatales. Les conséquences de l'intoxication tabagique sur le fœtus, le déroulement de la grossesse et sur la mère sont aujourd'hui connues bien que les études soient peu nombreuses en France. Il existe un lien de causalité démontré entre tabagisme maternel et troubles de la fertilité, grossesse extra-utérine, avortement spontané et intoxications fœtales. À la naissance, les enfants des fumeuses sont exposés à une augmentation du risque d'hypotrophie et de prématurité (199). Mais la connaissance du risque n'a jamais suffi à modifier seule un comportement. Beaucoup de femmes enceintes sont motivées à l'arrêt du tabac et la grossesse est une opportunité pour instaurer une prise en charge. Le sevrage tabagique est encouragé le plus tôt possible dès la période anté-conceptionnelle permettant à la femme de profiter d'une grossesse sans tabac et reste bénéfique à tout moment de la grossesse.

À ce titre, tout professionnel de santé en fonction de ses capacités matérielles et de ses acquis professionnels, doit participer à la prise en charge de la cessation tabagique, soit en prodiguant un simple conseil, soit en orientant vers un praticien spécialisé. Les professionnels de santé rencontrés tout au long de la grossesse constituent une chaîne dont chaque maillon compte dans la complémentarité des compétences et dans la synergie de l'arrêt du tabac. Sages-femmes, médecins pharmaciens et autres acteurs de santé se doivent de collaborer ensemble pour accompagner aussi loin que possible tout fumeur qui souhaite être aidé (195). Ils représentent un relais privilégié pour diffuser les recommandations d'abstinence et informer des risques liés au tabagisme auprès des femmes enceintes (199).

Le pharmacien officinal, acteur de santé publique, joue un rôle essentiel dans la prévention et la lutte contre le tabagisme. Pourtant, il ne semble pas être un interlocuteur évident dans notre étude. L'efficacité du pharmacien d'officine dans l'accompagnement vers l'arrêt du tabac est étroitement corrélée à son niveau de formation en tabacologie ainsi qu'à ses participations dans les réseaux pluriprofessionnels. Il doit être sensibilisé et s'investir de façon encore plus énergique dans la prévention et assurer aux femmes enceintes un suivi tabacologique rapproché.

Notre étude met l'accent sur l'importance de la considération du profil tabagique de l'entourage et tout particulièrement celui du conjoint. Il tend à influencer considérablement l'échec du sevrage tabagique de la femme enceinte. Ainsi, il semble évident d'inclure les futurs pères dans la prise en charge du tabagisme des femmes enceintes (166).

D'autre part, rappelons l'importance d'augmenter la vigilance des soignants sur les inégalités sociales face au tabagisme et sur la difficulté majeure des faibles niveaux socio-économiques. L'utilisation des TNS pendant la grossesse reste faible dans notre étude malgré une balance bénéfiques/risques favorable. Le remboursement des substituts nicotiques fixé à 150 euros peut être une des limites au sevrage pour les personnes à faibles revenus. Ainsi, une amélioration de la prise en charge des TNS par l'Assurance Maladie pendant la grossesse pourrait faciliter considérablement l'accès aux soins.

Enfin, la réduction de la prévalence du tabagisme chez la femme enceinte est un enjeu majeur de santé publique : tous les acteurs de soins doivent être sensibilisés, impliqués, formés et doivent se mobiliser et collaborer ensemble dans cette démarche.



# BIBLIOGRAPHIE

1. EURO-PERISTAT. European Perinatal Health Report, Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010. 2010;252 p.
2. DUMAS A. Tabac, grossesse et allaitement : exposition, connaissances et perceptions des risques. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire). 29 mai 2015;(17-18):pp. 301-307.
3. MCBRIDE C. Tabac et grossesse. Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants. oct 2012; pp. 1-6.
4. BABIN M, DUBE G, FAURE S, LOUBRIEU JF, SAMSON M. Le tabagisme aujourd'hui en France. Actualités Pharmaceutiques. 2014;53(535): pp. 20-26.
5. FERLAND C. Mémoires tabagiques. L'usage du tabac, du XVe siècle à nos jours. Tabac et tabagisme Drogues, santé, société. 2007;6(1):pp.17-48.
6. LAGRUE G. Arrêter de fumer ? Odile Jacob; 2006. 336 p.
7. GHAEMMAGHAMI F. La tabacologie: aspects théoriques, cliniques et expérimentaux. (De Médecin à Médecin) EDP Sciences; 2017. 371 p.
8. FENSTER A. La première guerre mondiale et le tabagisme. Agence science presse [en ligne]. nov 2014. Disponible sur: <http://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2014/11/13/premiere-guerre-mondiale-tabagisme> (page consultée le 20/11/2017)
9. DOLL R, HILL AB. Smoking and Carcinoma of the Lung. Br Med J. 30 sept 1950;2(4682):pp. 739-748.
10. OMS (Organisation Mondiale de la santé). Tobacco [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs339/en/> (page consultée le 21/01/2017)
11. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Tabac : évolution de la mortalité induite par la consommation et ventes [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-de-la-mortalite-induite-par-la-consommation-et-ventes/> (page consultée le 30/03/2017)
12. COUTERON J-P, FOUILLAND P, MOREL A. Addictologie : aide-mémoire. 2<sup>e</sup> éd. Dunod; 2015. 583 p.
13. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Tabac - Baromètre santé [en ligne]. 2017. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/sources-statistiques/barometre-sante-tabac/#obs> (page consultée le 14/01/2018)
14. BECK F, GUIGNARD R, LE NEZET O, RICHARD J-B, SPILKA S. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2014 - Exploitation des données du Baromètre santé [en ligne]. OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). 2015. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/eftxfbv3.pdf> (page consultée le 4/02/2017)
15. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). La consommation du tabac en France en 2014 : caractéristiques et évolutions récentes. Évolutions [en ligne]. janv 2015 ;(31). Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1623.pdf> (page consultée le 14/01/2018)

16. ADES J-E, BECK F, DE L'EPREVIER A, MICHOT I, MILLION F. Drogues, chiffres clés 2015. [en ligne]. OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). 2015 . Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/BDD/publications/docs/dcc2015.pdf> (page consultée le 5/02/2017)
17. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Tabac : évolution de l'usage occasionnel ou régulier parmi les 18-75 ans [en ligne]. 2015. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-de-lusage-occasionnel-ou-regulier-parmi-les-18-75-ans/> (page consultée le 12/06/2017)
18. ARMSTRONG MA, FRIEDMAN GD, KLATSKY AL, TEKAWA I, SIDNEY S. Alcohol drinking and cigarette smoking: an exploration of the association in middle-aged men and women. *Drug Alcohol Depend.* mai 1991;27(3):pp. 283-290.
19. BECK F, LE NEZET O, NGANTCHA M, SPILKA S. Les drogues à 17 ans : analyse de l'enquête ESCAPAD 2014. OFDT (Observatoire Français des drogues et des toxicomanies). mai 2015;(100):pp. 1-8.
20. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Les profils des fumeurs en France [en ligne]. 2014. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/consommation/profils-fumeurs.asp> (page consultée le 12/06/2017)
21. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Enquête périnatale 2010 : des grossesses toujours mieux suivies [en ligne]. 2011. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/actualites/rubriques/actualites-recherche/enquete-perinatale-2010-des-grossesses-toujours-mieux-suivies> (page consultée le 01/04/2017)
22. BLONDEL B, KAMINSKI M, LELONG N. Évolution de la consommation de tabac des femmes pendant la grossesse en France de 1972 à 2003. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction.* févr 2011;40(1):pp.42-49.
23. LEGIFRANCE. Décret n° 2016-334 du 21 mars 2016 relatif au paquet neutre des cigarettes et de certains produits du tabac [en ligne]. 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/3/21/AFSP1603141D/jo/texte> (page consultée le 30/03/2017)
24. LEGIFRANCE. Décret n° 2016-1117 du 11 août 2016 relatif à la fabrication, à la présentation, à la vente et à l'usage des produits du tabac, des produits du vapotage et des produits à fumer à base de plantes autres que le tabac [en ligne]. 2016. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2016/8/11/AFSP1612356D/jo/texte> (page consultée le 30/03/2017)
25. DAUTZENBERG B. Historique des lois anti-tabac. *Bulletin du Cancer.* oct 2013;100(10):pp. 930-932.
26. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Tabac - La législation antitabac en France [en ligne]. 2012. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/legislation.asp> (page consultée le 29/03/2017)
27. DUBOIS G. Le tabac et le tabagisme en France. *Rev Mal Respir.* 2008;25(8): pp. 3S14-3S17.
28. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Actualités 2015 - En quoi le paquet neutre peut-il aider à lutter contre le tabagisme ? [en ligne]. 2015. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/30000/actus2015/021-tabagisme-paquet-neutre.asp> (page consultée le 18/05/2017)

29. LA LIGUE CONTRE LE CANCER. Tabac pour le paquet neutre [en ligne]. Disponible sur: /article/32895\_tabac-pour-linstauration-du-paquet-neutre (page consultée le 18/05/2017)
30. COMMUNIQUES DE PRESSE. Agnès Buzyn et Gérald Darmanin annoncent les modalités de mise en place de la hausse de la fiscalité du tabac et précisent les mesures du plan Tabac [en ligne]. GOUVERNEMENT.FR. 2017. Disponible sur: <http://solidarites-sante.gouv.fr/actualites/presse/communiqués-de-presse/article/agnes-buzyn-et-gerald-darmanin-annoncent-les-modalites-de-mise-en-place-de-la> (page consultée le 27/02/2018)
31. SANTE PUBLIQUE FRANCE - Moi(s) sans tabac : vif succès de l'opération avec 180 000 inscrits sur [tabac-info-service.fr](http://tabac-info-service.fr) [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Moi-s-sans-tabac-vif-succes-de-l-operation-avec-180-000-inscrits-sur-tabac-info-service.fr> (page consultée le 20/11/2017)
32. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Tabac : évolution des ventes [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://www.ofdt.fr/statistiques-et-infographie/series-statistiques/tabac-evolution-des-ventes/> (page consultée le 19/03/2017)
33. NGUYEN A, CHEVALIER C. Composition et nocivité du tabac. *Actualités Pharmaceutiques* (ELSEVIER, Paris). nov 2016;55(560):pp. 22-25.
34. ISO 3308:2012(fr), Machine à fumer analytique de routine pour cigarettes — Définitions et conditions normalisées [en ligne]. Disponible sur: <https://www.iso.org/obp/ui/fr/#iso:std:iso:3308:ed-5:v1:fr> (page consultée le 18/10/2016)
35. ABROUS N, AUBIN HJ, BERLIN I, JUNIEN C, KAMINSKI M, LE FOLL B, et al. Composition chimique du tabac. *Tabac: comprendre la dépendance pour agir*. 2004;pp.11-28.
36. ABRAHAM M, AFIF H, BERLIN I, URBAN T. Quel est le rôle de l'inhibition des monoamines oxydases dans le tabagisme ? *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. oct 2010;2(4):pp. 372-375.
37. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Le produit : composition et effets sur l'organisme [en ligne]. 2014. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/tabac-composition.asp> (page consultée le 23/09/2016)
38. SABBAH L, éditeur. 597 - Intoxication au monoxyde de carbone (CO). In: *Méga Guide STAGES IFSI* (2e édition). Paris: Elsevier Masson; 2015. pp. 1824-1827.
39. Goudron [en ligne]. 2011 . Disponible sur: <http://www.pharmacie-vivre-sans-tabac.ch/fr/page-daccueil/facts/substances-dans-la-fumee/goudron.html> (page consultée le 13/05/2017)
40. PAUMGARTTEN FJR, GOMES-CARNEIRO MR, OLIVEIRA ACAX de. The impact of tobacco additives on cigarette smoke toxicity: a critical appraisal of tobacco industry studies. *Cad Saude Publica*. 21 sept 2017;33Suppl 3(Suppl 3):pp. 40-58.
41. OPPERHUIZEN A, RAMBALI B, VAN AMSTERDAM JGC, VLEEMING W, WILLEMS EW. Significance of ammonium compounds on nicotine exposure to cigarette smokers. *Food and Chemical Toxicology*. mai 2006;44(5):pp. 678-688.
42. OPPERHUIZEN A, TALHOUT R, VAN AMSTERDAM JGC. Sugars as tobacco ingredient: Effects on mainstream smoke composition. *Food and Chemical Toxicology*. nov 2006;44(11):pp. 1789-1798.

43. CHEVALIER C, NGUYEN A, NOUGIER I, VILLEGGER P. Accompagner l'arrêt du tabac. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 mars 2015;54(544):pp. 6-11.
44. DAUTZENBERG B. Sevrage tabagique, mise au point sur la prise en charge actuelle et ses résultats. *Bulletin du Cancer*. nov 2012;99(11):pp.1007-1015.
45. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). *Cancer* [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/> (page consultée le 04/03/2017)
46. INSTITUT NATIONAL DU CANCER. Le tabac, premier facteur de risque évitable de cancers [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Tabac/Le-premier-facteur-de-risque-evitable-de-cancers#toc-tabac-et-cancers> (page consultée le 27/06/2017)
47. LA LIGUE CONTRE LE CANCER. *Cancer : prévention et dépistage* [en ligne]. Disponible sur: [/article/743\\_prevention-les-mecanismes-d-action](/article/743_prevention-les-mecanismes-d-action) (page consultée le 27/06/2017)
48. GLOVER-BONDEAU A-S. Alcool et tabac, les conséquences conjointes [en ligne]. STOP-TABAC. 2013. Disponible sur: <http://www.stop-tabac.ch/fr/les-effets-du-tabagisme-sur-la-sante/alcool-et-tabac-les-consequences-conjointes> (page consultée le 04/08/2017)
49. DOLY-KUCHCIK L, PERRIOT J, UNDERNER M. Tabac: quels risques pour la santé. *La revue du praticien*. 2012;62:pp. 333-336.
50. LAGRUE G. Tabagisme : toxicologie, dépendance. *Encyclo Méd Chir (ELSEVIER, Paris)*. 1999;p. 7.
51. RIVERA C, RIVERA S, FABRE E, PRICOPI C, BECK F, RIQUET M. Le tabac et ses conséquences dans le cadre du traitement du cancer bronchique. *Revue de Pneumologie clinique*. 2016;(72):pp. 136-141.
52. MONNEY G. BPCO [en ligne]. STOP-TABAC. Disponible sur: <http://www.stop-tabac.ch/fr/les-maladies-consecutives-au-tabagisme/bpco> (page consultée le 27/06/2017)
53. CAILLAUD D, DALPHIN J-C, DEGANO B, SOUMAGNE T. BPCO professionnelles et BPCO post-tabagique : similarités et différences. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 juin 2017;34(6):pp. 607-617.
54. ROCHE N, AGUILANIU B, BURGEL P-R, DURAND-ZALESKI I, Dusser D, ESCAMILLA R, et al. Prévention des exacerbations de BPCO : un enjeu fondamental. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 juin 2012;29(6):pp. 756-774.
55. CHARPENTIER C. Asthme et tabac. *Revue française d'allergologie*. 2016;56(3):pp.165-168.
56. UNDERNER M, PERRIOT J, PEIFFER G, MEURICE J-C. Influence du tabagisme sur le risque de développement de l'asthme. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2015;32(2):pp. 110-137.
57. THOMAS D. Risque cardiovasculaire du tabagisme selon le genre. *La Presse Médicale*. 1 juill 2017;46(7, Part 1):pp. 681-687.
58. MADIKA A-L, MOUNIER-VEHIER C. Tabac et pression artérielle : une relation complexe à mieux connaître. *La Presse Médicale*. 1 juill 2017;46(7, Part 1):pp. 697-702.
59. BMA (British Medical Association). *Smoking and reproductive life*. 2004;pp.1-65.
60. SAMET JM, YOON S-Y. Gender, women and the tobacco epidemic. *WHO (World Health Organization)*. 2010;pp. 1-25.

61. HULL MGR, NORTH K, TAYLOR H, FARROW A, FORD WCL. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertility and Sterility*. oct 2000;74(4):pp. 725-733.
62. AUGOOD C, DUCKITT K, TEMPLETON AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. juin 1998;13(6):pp. 1532-1539.
63. BERTHILLER J, SASCO A-J. Tabagisme (actif ou passif) en relation avec la fertilité, la procréation médicalement assistée et la grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2005;34:pp. 47-54.
64. KÜNZLE R, MUELLER MD, HÄNGGI W, BIRHÄUSSER MH, DRESCHER H, BERSINGER NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertility and Sterility*. 1 févr 2003;79(2):pp. 287-291.
65. LEJOYEUX M. *Addictologie*. 6<sup>e</sup> éd. Elsevier Masson; 2013.317 p.
66. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Syndrome de dépendance [en ligne]. Disponible sur: [http://www.who.int/substance\\_abuse/terminology/definition1/fr/](http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/) (page consultée le 28/02/2017)
67. ABROUS N, AUBIN HJ, BERLIN I, JUNIEN C, KAMINSKI M, LE FOLL B, et al. Pharmacocinétique et pharmacodynamie de la nicotine. *Tabac: comprendre la dépendance pour agir*. 2004;pp.29-44.
68. BOHADANA A, MARTINET Y, SPINOSA A, WIRTH N. *Le traitement de la dépendance au tabac: Guide pratique*. Elsevier Masson; 2007. 116 p.
69. MARIE N, NOBLE F. Dépendance aux drogues : avancées de la neurobiologie et perspectives thérapeutiques. *La Presse Médicale*. 1 déc 2012;41(12):pp. 1259-1270.
70. KARILA L, LAMBERT G, LOWENSTEIN W. Neuro-imagerie et cocaïne : une cartographie de la dépendance ? *La Presse Médicale*. avr 2008;37(4):pp. 679-688.
71. TABAC-INFO-SERVICE. *La dépendance au tabac* [en ligne]. tabac-info-service. Disponible sur: <http://www.tabac-info-service.fr> (page consultée le 01/04/2017)
72. BORGNE A, THOMAS D. Le sevrage tabagique en 2016. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux - Pratique* [en ligne]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1261694X15301073> (page consultée le 30/01/2016)
73. ASNAFI-FARHANG S, DIVINE C, LAGRUE G, LARRAMENDY C. Intérêt des différents marqueurs biologiques dans l'évaluation du tabagisme. *Pathologie Biologie*. 1 avr 2004;52(3):pp. 164-172.
74. METZ-FAVRE C, DONNAY C, DE BLAY F. Les marqueurs d'exposition au tabagisme passif. *Revue des maladies respiratoires*. 2005;22(1):pp. 81-92.
75. GOMEZ C, MARQUIS P. Quelle est la place des marqueurs du tabagisme pendant la grossesse ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 avr 2005;34:pp. 171-181.
76. GALLIOT-GUILLEY M, GOURLAIN H. Quels sont les marqueurs du tabagisme? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005;34(1):pp. 154-170.
77. GATAULT P, HALIMI J-M. Tabac et néphropathies. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 1 déc 2012;6(6):pp. 504-510.
78. OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Cadmium [en ligne]. Disponible sur: [http://www.who.int/ipcs/assessment/public\\_health/cadmium/fr/](http://www.who.int/ipcs/assessment/public_health/cadmium/fr/) (page consultée le 21/05/2017)

79. MOLIMARD M, DJERADA Z. Les marqueurs du tabagisme [en ligne]. Disponible sur: <http://www.tabac-humain.com/wp-content/uploads/2011/02/Marqueurs-du-tabagisme.pdf> (page consultée le 05/05/2017)
80. HAS (Haute Autorité de Santé). Arrêt de la consommation de tabac: du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [en ligne]. 2014. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/reco2clics\\_arret\\_de\\_la\\_consommation\\_de\\_tabac\\_2014\\_2014-11-13\\_10-51-48\\_441.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/reco2clics_arret_de_la_consommation_de_tabac_2014_2014-11-13_10-51-48_441.pdf) (page consultée le 01/05/2017)
81. HAS (Haute Autorité de Santé). Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence. Service des bonnes pratiques professionnelles [en ligne]. 2014; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil\\_attitudes\\_stade\\_changement\\_patient.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_attitudes_stade_changement_patient.pdf) (page consultée le 10/01/2017)
82. PEIFFER G, PERRIOT J, UNDERNER M. Sevrage tabagique. La revue du praticien. mars 2014;28(917). pp. 199-204.
83. HAS (Haute Autorité de la Santé). Sevrage tabagique : des outils pour repérer et accompagner les patients [en ligne]. 2017. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1714809/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1714809/fr/sevrage-tabagique-des-outils-pour-reperer-et-accompagner-les-patients) (page consultée le 26/07/2017)
84. BOYD JW, BOR DH, HIMMELSTEIN DU, LASSER K, WOOLHANDLER S, MCCORMICK D. Smoking and Mental Illness: A Population-Based Prevalence Study. JAMA. 22 nov 2000;284(20):pp. 2606-2610.
85. GLOVER-BONDEAU A-S. Cigarette Dependence Scale (CDS), échelle de dépendance à la cigarette. [en ligne]. STOP-TABAC. 2011. Disponible sur: <http://www.stop-tabac.ch/fr/testez-votre-dependance> (page consultée le 10/06/2017)
86. PROCHASKA et coll. Arrêt de la consommation de tabac: du dépistage individuel au maintien de l'abstinence. HAS (Haute Autorité de Santé) [en ligne]. 2014; Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil\\_modele\\_prochaska\\_et\\_diclemente.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil_modele_prochaska_et_diclemente.pdf) (page consultée le 02/03/2017)
87. HAS (Haute Autorité de Santé). L'entretien motivationnel [en ligne]. 2007. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/memo\\_entretien\\_motivationnel.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-10/memo_entretien_motivationnel.pdf) (page consultée le 07/08/2017)
88. CONSOLI SM, BENAROUS X, LEGRAND C. L'entretien motivationnel dans la promotion des comportements de santé : une approche de la relation médecin/malade. La Revue de Médecine Interne. 1 mai 2014;35(5):pp. 317-321.
89. ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé). RCP (Résumé des caractéristiques du produit) [en ligne]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62436983> (page consultée le 02/04/2017)
90. FAURE S, BABIN M, VELE H, DUBE G, SAMSON M, GOUJEAU B, et al. La prise en charge de la dépendance au tabac. Actualités Pharmaceutiques. avr 2014;53(535): pp. 27-30.
91. ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON. Nicotine Addiction in Britain: A Report of the Tobacco Advisory Group of the Royal College of Physicians. Royal College of Physicians; 2000. 189 p.

92. LAGRUE G. Traitement de la dépendance tabagique. EMC - Cardiologie-Angéiologie. nov 2004;1(4):pp. 443-455.
93. AMELI (Assurance Maladie En LIgne). Substituts nicotiques [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/codage/substituts-nicotiques-codage-specifique.php> (page consultée le 14/05/2017)
94. PEIM-BOUJENAH V. Femme enceinte fumeuse : la substitution nicotinique est possible. La revue du praticien. 2002;16(582). 1143 p.
95. PERRIOT J. Arrêt du tabagisme. La revue du praticien. 2009;(817):152 p.
96. FICHE INFO ET RCP - CHAMPIX 0,5 mg et 1 mg, comprimé pelliculé [en ligne]. Base de données publiques des médicaments. 2017 . Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=66287152#> (page consultée le 30/10/2017)
97. HAS (Haute Autorité de Santé). Varénicline - Commission de la transparence [en ligne]. 2016. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14982\\_CHAMPIX\\_PIC\\_INS\\_Avis3\\_CT14982.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14982_CHAMPIX_PIC_INS_Avis3_CT14982.pdf) (page consultée le 30/10/2017)
98. LEGIFRANCE. Arrêté du 25 avril 2017 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux | Legifrance [en ligne]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/arrete/2017/4/25/AFSS1712277A/jo> (page consultée le 30/10/2017)
99. VIDAL. Varénicline [en ligne]. 2017. Disponible sur: <http://evidal.fr/showProduct.html?productId=76441#gross> (page consultée le 10/06/2017)
100. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Varénicline [en ligne]. 2016. Disponible sur: [https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id\\_article=743](https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=743) (page consultée le 14/05/2017)
101. AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non-médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. mai 2013. 70 p.
102. PRESCRIRE REDACTION, éditeur. Pour mieux soigner, des médicaments à écarter: bilan2017. La revue prescrire. févr 2017;37(400):pp. 137-148.
103. ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Résumé des caractéristiques du produit (Zyban L.P 150mg) [en ligne]. 19 juin2012. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64556383&typedoc=R&ref=R0214809.htm> (page consultée le 02/08/2017)
104. CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Bupropion [en ligne]. 2016. Disponible sur: <https://lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=zyban> (page consultée le 10/06/2017)
105. CHEVALIER C, NGUYEN A. Prise en charge du sevrage tabagique. Actualités Pharmaceutiques. nov 2016;55(560):pp. 26-33.
106. GOMEZ C, VASSEUR M. Cigarette électronique et grossesse : une étude quantitative menée auprès de 369 patientes. Quel est le comportement des femmes enceintes vis-à-vis de la cigarette électronique ? La Revue Sage-Femme. mai 2016;15(2):pp. 59-68.
107. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Tabac - Questions/Réponses sur la cigarette électronique [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/cigarette-electronique/questions-reponses.asp> (page consultée le 22/10/2017)

108. BERLIN I. La cigarette électronique : outil thérapeutique, phénomène social ou business ? La Revue de Médecine Interne. 1 juin 2015;36(6):pp. 405-410.
109. KIENHUIS AS, SOETEMAN-HERNANDEZ LG, BOS PM, CREMERS HW, KLERX WN, TALHOUT R. Potential harmful health effects of inhaling nicotine-free shisha-pen vapor: a chemical risk assessment of the main components propylene glycol and glycerol. Tobacco Induced Diseases [en ligne]. déc 2015;13(1). Disponible sur: <http://tobaccoinduceddiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12971-015-0038-7> (page consultée le 02/11/2017)
110. VANDERKAM P, BOUSSAGEON R, UNDERNER M, LANGBOURG N, BRABANT Y, BINDER P, et al. Efficacité et sécurité de la cigarette électronique pour la réduction du tabagisme : revue systématique et méta-analyse. La Presse Médicale. nov 2016;45(11):pp. 971-985.
111. ALLEN JG, KLAGER S, VALLARINO J, MACNAUGHTON P, CHRISTIANI DC, LU Q. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. Environ Sci Technol. 19 sept 2017;51(18):pp. 10806-10813.
112. HCSP (Haut Conseil de la Santé Publique). Avis relatif aux bénéfices-risques de la cigarette électronique ou e-cigarette étendus en population générale [en ligne]. Paris: Haut Conseil de la Santé Publique; 2016 févr. Disponible sur: <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=541> (page consultée le 02/11/2017)
113. DAUTZENBERG B. Les émissions de produits suspects par les e-cigarettes en utilisation normale et extrême. Lille; 2016. 38 p.
114. AUDRAIN-McGOV J, KHODDAM R, KIRKPATRICK MG, LEVENTHAL AM, STRONG DR, UNGER JB, et al. Association of electronic cigarette use with initiation of combustible tobacco product smoking in early adolescence. JAMA. 18 août 2015;314(7): pp. 700-707.
115. DAUTZENBERG B, BERLIN I, TANGUY M-L, BIRKUI P. Factors associated with experimentation of electronic cigarettes among Parisian teenagers in 2013. Tobacco Induced Diseases [en ligne]. 2015. Disponible sur: <https://tobaccoinduceddiseases.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12971-015-0065-4> (page consultée le 22/10/2017)
116. ANDLER R, GUIGNARD R, NGUYEN THANH V, PASQUEREAU A, RICHARD J-B, le groupe Baromètre santé 2016. Tabac et e-cigarette en France: niveaux d'usage d'après les premiers résultats du baromètre santé 2016. BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire). 30 mai 2017;(12):pp. 214-222.
117. ANSM (Agence National de Sécurité du Médicament et des produits de santé). Informations réglementaires relatives à la cigarette électronique - Point d'Information [en ligne]. 2016. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Informations-reglementaires-relatives-a-la-cigarette-electronique-Point-d-Information> (page consultée le 01/11/2017)
118. DAUTZENBERG B, ADLER M, GARELIK D, LOUBRIEU V, MATHERN G, PEIFFER G, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. Revue des Maladies Respiratoires. févr 2017;34(2):pp. 155-164.
119. GUICHENEZ P. Traiter l'addiction au tabac par les thérapies comportementales et cognitives. Dunod. 2017. 192 p. (Les ateliers du praticien).



120. LAGRUE G, MENARD J. Quel avenir pour un vaccin « antitabac » ? La Presse Médicale. mars 2010;39(3):pp. 289-290.
121. OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies). Usage de drogues et conséquences: quelles spécificités féminines ? mars 2017;8 p.
122. DUMAS A, LEJEUNE C, SIMMAT-DURAND L. Grossesse et usage de substances psychoactives en France. Synthèse de la littérature. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 nov 2014;43(9):pp. 649-656.
123. DELAVENE H, LAMY S, THIBAUT F. Grossesse et consommation de drogues et d'alcool. Mars. 2014;64:317 p.
124. PEYRET E. Addictions chez la femme enceinte. La revue du praticien. mai 2010;24(842):pp. 419-425.
125. CALLAHAN S, CHABROL H, SEJOURNE N. L'impact psychologique de la fausse couche : revue de travaux. La Revue Sage-Femme. 1 déc 2008;7(6):pp. 295-300.
126. DELCROIX M. La grossesse et le tabac: « Que sais-je ? » n° 3490. Presses Universitaires de France; 2011. 104 p.
127. MARPEAU L. Tabagisme et complications gravidiques. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 avr 2005;34: pp. 130-134.
128. BOUYER J, COSTE J, FERNANDEZ H, GERBAUD L, JOB-SPIRA N, POULY J-L, et al. Risk Factors for Ectopic Pregnancy: A Comprehensive Analysis Based on a Large Case-Control, Population-based Study in France. Am J Epidemiol. 1 févr 2003;157(3): pp. 185-194.
129. DEKEYSER-BOCCARA J, MILLIEZ J. Tabac et grossesse extra-utérine: y a-t-il un lien de causalité? Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction. 2005;34:pp.119-123.
130. KNOLL M, TALBOT P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct in vitro independent of ciliary beat frequency. Reprod Toxicol. 1998;12(1): pp. 57-68.
131. HABIB P. Quelles sont les conséquences du tabagisme sur la grossesse et l'accouchement ? Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 avr 2005;34:pp. 353-369.
132. BOUYER J, COSTE J, FERNANDEZ H, JOB-SPIRA N. Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favour of a causal relation. Rev Epidemiol Santé Publique. 1998;46:pp. 93-99.
133. ABIDIN HBZ, ADIN ZEHA, BOSWELL L, BROWN JK, BURGESS S, DUNCAN WC, et al. The Association between Smoking and Ectopic Pregnancy: Why Nicotine Is BAD for Your Fallopian Tube. PLoS One [en ligne]. 20 févr 2014;9(2). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930728/> (page consultée le 15/08/2017)
134. ANAES. Conférence de consensus: « grossesse et tabac », 7 et 8 octobre 2004, Grand Palais, Lille [en ligne]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse\\_tabac\\_long.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Grossesse_tabac_long.pdf) (page consultée le 28/01/2016)
135. ADAMS EK, BOULTON ML, CASTLES A, KELSCH C, MELVIN CL. Effects of smoking during pregnancy: Five meta-analyses. American Journal of Preventive Medicine. avr 1999;16(3):pp. 208-215.
136. COLLET M, BEILLARD C. Conséquences du tabagisme sur le développement fœtal et le risque de retard de croissance intra-utérin ou de mort fœtale in utero. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction. 1 avr 2005;34:pp. 135-145.

137. KAYEM G, KEITA H. Prise en charge du placenta praevia et accreta. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2014;43(10):pp. 1142-1160.
138. DELCROIX M, GOMEZ C. Tabac et grossesse. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. ELSEVIER. 2005. pp. 75-79.
139. ANAES (Agence Nationale d'accréditation et d'Evaluation en santé). Grossesse et tabac. Conférence de consensus; 2004 oct 7; Lille (Grand Palais).
140. INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Pré-éclampsie [en ligne]. 2013. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/pre-eclampsie> (page consultée le 09/04/2017)
141. COICAUD M, DELMAS M, DESLANDES V, GONDRIY J, MERVIEL P, TOUZART L. Facteurs de risque de la prééclampsie en cas de grossesse unique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 25 août 2008;37(5): pp. 477-482.
142. LARSEN H, MOLLER M, MORTENSENS JT, SORENSEN HT, THULSTRUP AM. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1 oct 2001;80(10):pp. 894-898.
143. ALTHABE F, BELIZAN JM, CONDE-AGEDULO A, KAFURY-GOETA AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: A systematic review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. oct 1999;181(4):pp. 1026-1035.
144. LUQUE-FERNANDEZ MA, ZOEGA H, VALDIMARSDOTTIR U, WILLIAMS MA. Deconstructing the smoking-preeclampsia paradox through a counterfactual framework. *Eur J Epidemiol*. 1 juin 2016;31(6):pp. 613-623.
145. BOTHUYNE-QUESTE É, CANIS F, HANNEBICQUE-MONTAIGNE K, NOULARD M-N, PLENNEVAUX J-L, SUBTIL D, et al. La vaginose bactérienne est-elle facteur de risque de prématurité ? Étude d'une cohorte de 1336 patientes au centre hospitalier d'Arras. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. mai 2012;41(3):pp. 262-270.
146. LOSE G, HANSEN B, SCHMIDT H, SVARE J. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113(12):pp.1419-1425.
147. BRETELLE F, MENARD J-P. Vaginose bactérienne et accouchement prématuré. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. janv 2012;40(1):pp. 48-54.
148. EKBLAD M, KORKEILA J, LEHTONEN L. Smoking during pregnancy affects foetal brain development. *Acta Paediatr*. 1 janv 2015;104(1):pp. 12-18.
149. LONGON L. The biological effects of carbon monoxide on the pregnant woman, fetus, and newborn infant. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1977;129:pp. 69-103.
150. BILLAUD N, LEMARIE P. Effets délétères du tabagisme maternel au cours de la grossesse. *Archives Pédiatriques*. 2001;8:pp. 875-881.
151. GRANGE G, GUIBERT J. Tabagisme et grossesse. *La revue du praticien*. mars 2012;62:pp. 3443-46.

152. HEILBRONNER C. Quelles sont les conséquences à court, moyen et long terme du tabagisme pendant la grossesse? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005;34:pp. 390-446.
153. BANDERALI G, BETTI F, LASSANDRO C, LANDI M, MARTELLI A, MORETTI F, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *Journal of Translational Medicine*. 2015;13:327 p.
154. ALESSANDRI J-M, DENIS I, GUESNET P, LAVIALLE M, VANCASSEL S. Acides gras oméga 3 et fonctions cérébrales. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2005;19(3):pp. 131-134.
155. BOURRE J-M. Vérité sur les oméga-3 (La). *Sciences Humaines*. Odile Jacob; 2004. 288 p.
156. BULTEZ T, HUCHON C, NIZARD J, QUIBELT, ROZEENBERG P, SUBTIL D. Morts fœtales in utero. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. déc 2014;43(10):pp. 883-907.
157. FLENADY V, KOOPMANS L, MIDDLETON P, FROEN JF, SMITH GC, GIBBONS K, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 16 avr 2011;377(9774):pp. 1331-1340.
158. CNATTINGIUS S, LAMBE M. Trends in smoking and overweight during pregnancy: prevalence, risks of pregnancy complications, and adverse pregnancy outcomes. In: *Seminars in perinatology*. Elsevier; 2002. pp. 286-295.
159. ROUSSEY M, DAGORNE C, DEFAWE G, HERVE T, BALENCON M, VENISSE A. Actualités sur les facteurs de risque et de protection de la mort subite du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*. 1 juin 2007;14(6): pp. 627-629.
160. LAVEZZI AM, FERRERO S, RONCATI L, PISCIOLI F, MATTURRI L, PUSIOL T. Nicotinic Receptor Abnormalities in the Cerebellar Cortex of Sudden Unexplained Fetal and Infant Death Victims-Possible Correlation With Maternal Smoking. *ASN Neuro*. août 2017;9(4): 10 p.
161. SHINOHARA M, MATSUMOTO K. Fetal Tobacco Smoke Exposure in the Third Trimester of Pregnancy Is Associated with Atopic Eczema/Dermatitis Syndrome in Infancy. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 1 sept 2017;30(3):pp. 155-162.
162. FAUROUX B. Tabac, développement pulmonaire foetal et pathologie pulmonaire de l'enfant. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. févr 2003;32(1):122 p.
163. LEONARDI-BEE J, BRITTON J, VENN A. Secondhand Smoke and Adverse Fetal Outcomes in Nonsmoking Pregnant Women: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 1 avr 2011;127(4):pp. 734-741.
164. POLANSKA K, KROL A, MERECZ-KOT D, LIGOCKA D, Mikolajewska K, MIRABELLA F, et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure during Pregnancy and Child Neurodevelopment. *Int J Environ Res Public Health*. 17 juill 2017;14(7). 796 p.
165. GRANGE G, VAYSSIERE C, BORGNE A, OUAZANA A, L'HUILLIER J-P, VALENSI P, et al. Characteristics of tobacco withdrawal in pregnant women. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 mars 2006;125(1):pp. 38-43.
166. UNDERNER M, POURRAT O, PERRIOT J, PEIFFER G, JAAFARI N. Sevrage tabagique et grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. oct 2017;45(10):pp. 552-557.

167. BOULOT P, ESPIAND-MARCAIS C, STOEBNER-DELBARRE A, THEZENAS S, QUANTIN X. Grossesse et tabac : pertinence d'un protocole de prise en charge du sevrage tabagique en consultation prénatale au CHU Arnaud-de-Villeneuve à Montpellier. *La Revue Sage-Femme*. nov 2009;8(5):pp. 271-276.
168. DELCROIX M, GOMEZ C. Grossesse et tabac: évaluation objective des effets du tabagisme par la mesure du monoxyde de carbone expiré. *La revue Sage-femme* 2006. 2006;pp. 119-124.
169. EMILE C. Tabac et grossesse. *Option/Bio*. 1 juin 2013;24(492):pp. 19-20.
170. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). La consommation d'alcool [en ligne]. 2016 . Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/alcool/consommation-alcool-france.asp> (page consultée le 13/08/2017)
171. S.O.S GROSSESSE (service d'écoute, d'information et d'accueil). Grossesse, alcool et drogues, ce qu'il faut savoir. La Direction des communications du ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec; 2009.
172. CHEMINAL-LECLAND C, MARCAND C, SOUWEINE G. Alcool et grossesse: le généraliste en première ligne. *La revue du praticien*. 15 janv 2010;24. pp. 32-34.
173. HAS (Haute Autorité de Santé). Troubles causés par l'alcoolisation foetale: repérage [en ligne]. 2013. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/troubles\\_causés\\_par\\_l'alcoolisation\\_foetale\\_reperage\\_-\\_fiche\\_memo.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-09/troubles_causés_par_l'alcoolisation_foetale_reperage_-_fiche_memo.pdf) (page consultée le 16/08/2017)
174. STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BOOKSTEIN FL, LITTLE RE, CLARREN SK, DEHAENE P, et al. Incidence of fetal alcohol syndrome and prevalence of alcohol-related neurodevelopmental disorder. *Teratology*. 1997;56(5):pp. 317-326.
175. CENTER KE, CHRIST C, EHRI JE, GIBSON SJ, GUNN JKL, NUNEZ A, et al. Prenatal exposure to cannabis and maternal and child health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [en ligne]. 1 avr 2016 ;6(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823436/> (page consultée le 28/03/2017)
176. EL MARROUN H, HOFMAN A, HUIZINK AC, JADDOE VWV, STEEGERS EAP, TIEMEIER H, et al. Intrauterine cannabis exposure affects fetal growth trajectories: the Generation R Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. déc 2009;48(12):pp. 1173-1178.
177. FRIED PA, SMITH AM. A literature review of the consequences of prenatal marijuana exposure: An emerging theme of a deficiency in aspects of executive function. *Neurotoxicology and Teratology*. janv 2001;23(1):pp. 1-11.
178. GRANT K, PETROFF R, ISOHERRANEN N, STELLA N, BRUBACHER T. Cannabis use during pregnancy: Pharmacokinetics and effects on child development. *Pharmacology and Therapeutics*. 2017;19 p.
179. WARSHAK CR, Regan J, MOORE B, MAGNER K, KRITZER S, HOOK JV. Association between marijuana use and adverse obstetrical and neonatal outcomes. *Journal of Perinatology*. déc 2015;35(12):991 p.
180. HAS (Haute Autorité de Santé) . Grossesses à risque-Argumentaire [en ligne]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses\\_a\\_risque\\_-\\_argumentaire.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-04/grossesses_a_risque_-_argumentaire.pdf) (page consultée le 28/03/2017)

181. BOGETTO F, DANELON D, GIOLITO MR, MAINA G, SARACCO P, TODROS T. Impact of maternal psychological distress on fetal weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Journal of Affective Disorders*. déc 2008;111(2-3):pp 214-220.
182. CHATILLON O, EVEN C. La dépression de l'antepartum : prévalence, diagnostic, traitement. *L'Encéphale*. déc 2010;36(6):pp. 443-451.
183. HOWARD LM, KIRKWOOD G, LATINOVIC R. Sudden infant death syndrome and maternal depression. *J Clin Psychiatry*. août 2007;68(8):pp 1279-1283.
184. JOUNEAU S. Dépression et anxiété chez les patients atteints de BPCO. *Revue des Maladies Respiratoires Actualités*. 2010;2(5):pp. 462-466.
185. GAUGUE-FINOT J, DEVOUCHE E, WENDLAND J, VARESCON I. Repérage de la dépression prénatale dans un échantillon de femmes françaises : liens avec la détresse psychologique, l'anxiété et le soutien social perçu. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*. nov 2010;58(8):pp. 441-447.
186. DUPRE F, PERRIOT J, DEFAY I, LAVESSIERE C, DEFAY F, GUILLON C, et al. Dépression chez la femme enceinte fumeuse : impact sur la motivation à l'arrêt du tabac. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. nov 2014;43(9):pp. 691-697.
187. LE HOUZEZEC J. Quelles sont les interventions efficaces d'aide à l'arrêt du tabac chez la femme enceinte ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. avr 2005;34, Supplement 1:pp. 182-193.
188. UNDERNER M, JAAFARI N, PEIFFER G, PERRIOT J, POURRAT O. Sevrage tabagique au cours de la grossesse. *La Revue de Médecine Interne [en ligne]*. 13 juin 2017. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866317305222> (page consultée le 16/08/2017)
189. BROSE LS, MCEWEN A, WEST R. Association between nicotine replacement therapy use in pregnancy and smoking cessation. *Drug and Alcohol Dependence*. oct 2013;132(3):pp. 660-664.
190. BRITTON J, COLEMAN T, COOPER S, LEWIS S, THORNTON JG, GRAINGE MJ, et al. A Randomized Trial of Nicotine-Replacement Therapy Patches in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 1 mars 2012;366(9):pp. 808-818.
191. BERLIN I, GRANGE G, JACOB N, TANGUY M-L. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ*. 11 mars 2014;348:g1622.
192. BAHL V, LIN S, XU N, DAVIS B, WANG Y, TALBOT P. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reproductive Toxicology*. 1 déc 2012;34(4):pp. 529-537.
193. DAUTZENBERG B, ADLER M, GARELIK D, LOUBRIEU JF, MATHERN G, PEIFFER G, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 févr 2017;34(2):pp. 155-164.
194. DURAND M. Le rôle du pharmacien d'officine dans l'arrêt du tabac pendant la grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2005;34:pp. 336-338.
195. BORGNE A, BONNET N. Addiction au tabac. *La revue du praticien*. 25 janv 2015;(1):pp. 21-55.

196. INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé). Les profils des fumeurs en France [en ligne]. 2014. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/tabac/consommation/profils-fumeurs.asp> (page consultée le 24/09/2017)
197. DAI L, LEVENTHAL AM, PICKETT KE, WAKSCHLAB LS. Fluctuations of maternal smoking during pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1 janv 2003;101(1):pp. 140-147.
198. RAYNAL P, PANEL P, FUCHS F, DAUTZENBERG E, METZGER U, TOLEDANO M. Enquête sur le tabagisme au cours de la grossesse dans l'agglomération versaillaise. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. févr 2008;37(1):pp. 33-40.
199. DUMAS A. Tabac, grossesse et allaitement : exposition, connaissances et perceptions des risques. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*. 2015;pp. 301-307.
200. BLANCHON B, PARMENTIER M, COLAU J-C, DAUTZENBERG B, BLUM-BOISGARD C. Tabac et grossesse: étude de l'Assurance maladie des professions indépendantes en Île-de-France. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. 2004;33(1):pp. 21-29.
201. POSTEL-VINAY N, CHAPELOT D. Arrêt du tabac. Comment ne pas rattraper le poids perdu ? (Dossier Tabagisme). *La revue du praticien*. 20 févr 2007;(7):pp. 209-212.
202. DAGORNE C, FANELLO S, FOURNIE A, GUILLAUMIN C, HOUDEBINE E, MADZOU S, et al. Le tabagisme gravidique. Étude descriptive et facteurs pronostiques d'arrêt du tabac pendant la grossesse. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. avr 2009;38(2):pp. 155-160.
203. KNIGHT J, BRAVENDER T, et al. CAGE (Cut-down Annoyed Guilty Eye-opener). *Archives Pédiatriques*. 1999;153:pp. 591-596.

# ANNEXE

ANNEXE 1: questionnaire DETC (Diminuer, Entourage, Trop, Cannabis)(203)

	OUI	NON
<b>1. Avez-vous ressenti le besoin de Diminuer votre consommation de cannabis ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Votre Entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous fumiez Trop de cannabis ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Avez-vous déjà eu besoin de fumer du Cannabis dès le matin pour vous sentir en forme ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Interprétation :

Deux réponses positives évoquent une consommation nocive de cannabis

ANNEXE 2: questionnaire DETA (Diminuer, Entourage, Trop, Alcool)(81)

	OUI	NON
<b>1. Avez-vous ressenti le besoin de Diminuer votre consommation de d'alcool ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>2. Votre Entourage vous a-t-il déjà fait des remarques au sujet de votre consommation d'alcool ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>3. Avez-vous déjà eu l'impression que vous buviez Trop ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>4. Avez-vous déjà eu besoin d'Alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Interprétation :

Deux réponses positives sur quatre évoquent un problème de consommation d'alcool

ANNEXE 3 : échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale)(81)

- |   |   |  |   |
|---|---|--|---|
| 1. Je me sens tendu(e) ou énervé (e)  |   | 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué                                 |   |
| a. La plupart du temps  | 3 | a. Jamais  | 0 |
| b. Souvent  | 2 | b. Parfois   | 1 |
| c. De temps en temps  | 1 | c. Assez souvent   | 2 |
| d. Jamais   | 0 | d. Très souvent  | 3 |
| 2. Je prends du plaisir aux mêmes choses qu'autrefois                                 |   | 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence   |   |
| a. Oui, tout autant   | 0 | a. Plus du tout  | 3 |
| b. Pas autant   | 1 | b. Je n'y accorde pas autant d'attention   | 2 |
| c. Un peu seulement   | 2 | c. Il se peut que je n'y fasse plus autant attention                                       | 1 |
| d. Presque plus   | 3 | d. J'y prête autant d'attention que par le passé   | 0 |
| 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver      |   | 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place                                     |   |
| a. Oui, très nettement  | 3 | a. Oui tout à fait   | 3 |
| b. Oui, mais ce n'est pas trop grave  | 2 | b. Un peu  | 2 |
| c. Un peu, mais cela ne m'inquiète pas  | 1 | c. Pas tellement   | 1 |
| d. Pas du tout  | 0 | d. Pas du tout   | 0 |
| 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses                                   |   | 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses                              |   |
| a. Autant que par le passé  | 0 | a. Autant qu'avant   | 0 |
| b. Plus autant qu'avant   | 1 | b. Un peu moins qu'avant   | 1 |
| c. Vraiment moins autant  | 2 | c. Biens moins qu'avant  | 2 |
| d. Plus du tout   | 3 | d. Presque jamais  | 3 |
| 5. Je me fais du souci  |   | 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique  |   |
| a. Très souvent   | 3 | a. Vraiment très souvent   | 3 |
| b. Assez souvent  | 2 | b. Assez souvent   | 2 |
| c. Occasionnellement  | 1 | c. Pas très souvent  | 1 |
| d. Très occasionnellement   | 0 | d. Jamais  | 0 |
| 6. Je suis de bonne humeur  |   | 14. Je peux prendre plaisir un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision |   |
| a. Jamais   | 3 | a. Souvent   | 0 |
| b. Rarement   | 2 | b. Parfois   | 1 |
| c. Assez souvent  | 1 | c. Rarement  | 2 |
| d. La plupart du temps  | 0 | d. Très rarement   | 3 |
| 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) |   |  |   |
| a. Oui, quoi qu'il arrive   | 0 |  |   |
| b. Oui, en général  | 1 |  |   |
| c. Rarement   | 2 |  |   |
| d. Jamais   | 3 |  |   |
| 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti  |   |  |   |
| a. Presque toujours   | 3 |  |   |
| b. Très souvent   | 2 |  |   |
| c. Parfois  | 1 |  |   |
| d. Jamais   | 0 |  |   |

Score : Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : TOTAL A (anxiété)

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : TOTAL D (dépression)

Interprétation : 7 ou moins : absence de symptomatologie, 8 à 10 : symptomatologie douteuse, 11 et plus : symptomatologie certaine.



ANNEXE 4: fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac



**Fiche de suivi d'aide à l'arrêt du tabac**

<b>Nom :</b> ..... <b>Prénom :</b> ..... <b>Date d'initiation du traitement :</b> ...../...../.....														<b>Cachet du pharmacien</b>								
0 = pas du tout 1 = léger 2 = moyen 3 = extrême		<b>Traitement :</b>																				
Critères	J1	J2	J3	J4	J5	J6	J7	J8	J9	J10	J11	J12	J13	J14	J15	J16	J17	J18	J19	J20	J21	
Pulsion à fumer																						
Irritabilité																						
Accès de colère																						
Agitation nervosité																						
Anxiété																						
Tendance dépressive																						
Difficulté de concentration																						
Augmentation de l'appétit																						
Constipation																						
Troubles du sommeil																						
Activités de rêve																						
Nbre de cafés																						
Nbre de verres d'alcool																						
Nbre de cigarettes fumées																						
Nbre de gommes																						
Nbre de comprimés																						
Nbre de cartouches (inhaleur)																						
Recours au spray buccal (Oui/Non)																						

---

## ENQUÊTE TABAC ET GROSSESSE

---

Madame,

J'effectue une enquête auprès des femmes enceintes concernant le tabagisme et la grossesse. Cette enquête est réalisée dans le cadre d'une thèse d'exercice du diplôme d'état de docteur en pharmacie.

Le questionnaire est **strictement anonyme**, toutes informations resteront **purement confidentielles**.

Vous avez à votre disposition 3 questionnaires liés à une couleur, il vous suffira de répondre à un seul des questionnaires selon votre statut.

Je vous remercie par avance du temps que vous consacrerez à cette enquête.

**Temps estimé : environ 5 MINUTES.**

*Veillez choisir le questionnaire selon votre statut :*

Si vous **fumez** (de façon quotidienne ou occasionnelle) veuillez répondre uniquement au questionnaire N°1 de couleur beige

Si vous avez **arrêté de fumer**, veuillez répondre uniquement au questionnaire N°2 de couleur saumon

Si vous n'avez **jamais fumé**, veuillez répondre uniquement au questionnaire N°3 de couleur violet

**QUESTIONNAIRE N°1**  
**Si vous fumez**

**Q1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour en moyenne ?**

- 1 à 2
- 3 à 5
- 6 à 10
- 11 à 20
- 21 à 30
- 31 ou plus

**Q2. Avez-vous diminué votre consommation de cigarettes avec votre grossesse ?**

- Oui
- Non

**Q3. Quelle était en moyenne votre consommation de cigarettes par jour avant votre grossesse ?**

- 1 à 2
- 3 à 5
- 6 à 10
- 11 à 20
- 21 à 30
- 31 ou plus

**Q4. Souhaiteriez-vous arrêter de fumer ?**

- Oui
- Non

**Q5. Selon vous, quelles sont les raisons qui expliquent que vous n'avez pas diminué votre consommation ou arrêté de fumer ? (Une ou plusieurs réponses possibles)**

- Car j'ai réduit ma consommation de cigarette et/ou je n'arrive pas à arrêter complètement
- Car le peu de cigarettes que je fume n'est pas très dangereux pour ma grossesse ou pour mon bébé
- Car cela m'aide à diminuer mes angoisses
- Car je ne fume pas beaucoup de cigarettes
- Car mon conjoint/mon entourage fume
- Car je ne vois plus l'intérêt d'arrêter pendant la grossesse
- Car les patches, pastilles ou gommes nicotiques ne sont pas moins dangereux que la cigarette
- Car je manque de motivation pour arrêter
- Autre(s), *précisez* :

**Q6. Quelle(s) aide(s) souhaiteriez-vous recevoir pour diminuer ou pour arrêter votre consommation ? (Plusieurs réponses sont possibles)**

- Médecin généraliste
- Dentiste
- Tabacologue
- Pharmacien
- Sage-femme
- Je ne souhaite pas recevoir l'aide d'un professionnel de santé
- Gynécologue-obstétricien
- Autre, *veuillez préciser* :

**Q7. A quel âge avez-vous fumé votre première cigarette ?**

- 11 ans ou moins
- Entre 12 et 17 ans
- Entre 18 et 24 ans
- Plus de 25 ans

**Q8. Êtes-vous exposée à la fumée de cigarette dans votre entourage ?**

- Très fréquemment       Occasionnellement       Pas du tout

**Q9. Si oui, par qui ?**

- Conjoint       Famille       Collègue       Amis

**Q10. Fumez-vous une autre substance psychoactive (cannabis) ?**

- Oui       Non

**Q11. A quel trimestre de grossesse êtes-vous ?**

- 1<sup>er</sup> trimestre       2<sup>ème</sup> trimestre       3<sup>ème</sup> trimestre

**Q12. Est-ce votre première grossesse ?**

Oui

Non, *veuillez indiquer le nombre de grossesses antérieures* :

**Q13. Quel âge avez-vous ?**

- 15-19 ans  
 20-24 ans  
 25-34 ans  
 35-40 ans  
 41 ans et +

**Q14. Quelle est votre situation familiale ?**

- Mariée/Pacsée       En couple       Célibataire

**Q15. Quel est votre niveau d'étude ?**

- Brevet des collèges  
 CAP ou BEP  
 Baccalauréat  
 Diplôme de niveau bac +2  
 Diplôme de niveau bac +3  
 Diplôme de niveau bac +5 et plus  
 Autre, *veuillez préciser* :

**Q16. Quelle est votre situation professionnelle ?**

- Artisan ou commerçant  
 Cadre moyen ou supérieur  
 Fonctionnaire  
 Profession libérale  
 Employé, ouvrier  
 Étudiant  
 Sans activité professionnelle ou en recherche d'emploi  
 Autre, *veuillez préciser* :

**MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION**

**QUESTIONNAIRE N°2**  
**Si vous avez arrêté de fumer**

**Q1. Quelles ont été vos motivations pour arrêter de fumer ?**

*(Plusieurs réponses possibles)*

- Grossesse
- Financière
- Santé
- Autre(s), *précisez* :

**Q2. Quels sont les traitements que vous avez utilisés pour arrêter de fumer ?**

*(Plusieurs réponses sont possibles)*

- Par moi-même
- Par l'aide d'un professionnel de santé :
  - Médecin traitant
  - Tabacologue
  - Sage-femme
  - Dentiste
  - Gynécologue
  - Pharmacien
  - Autre, *précisez* :

- Traitements de substitution nicotinique (Patches, Gommages, Comprimés à sucer ...)
- Cigarette électronique
- Homéopathie
- Hypnose
- Autre(s), *précisez* :

**Q3. Si vous avez eu recours à plusieurs soins ou traitements pour arrêter de fumer, lequel, selon vous, fut le plus efficace ?** *(Plusieurs réponses sont possibles)*

- Par moi-même
- Par l'aide d'un professionnel de santé :
  - Médecin traitant
  - Tabacologue
  - Sage-femme
  - Dentiste
  - Gynécologue
  - Pharmacien
  - Autre, *précisez* :

- Traitements de substitution nicotinique (Patches, Gommages, Comprimés à sucer ...)
- Cigarette électronique
- Homéopathie
- Hypnose
- Autre(s), *précisez* :

**Q4. A quel âge avez-vous fumé votre première cigarette ?**

- 11 ans ou moins
- Entre 12 et 17 ans
- Entre 18 et 24 ans
- 25 ans ou plus

**Q5. Quand avez-vous arrêté de fumer ?**

- Pendant ma grossesse  
 Avant ma grossesse

**Q6. Êtes-vous exposée à la fumée de cigarette dans votre entourage ?**

- Très fréquemment       Occasionnellement       Pas du tout

**Q7. Si oui, par qui ?**

- Conjoint       Famille       Collègue       Amis

**Q8. Fumez-vous une autre substance psychoactive (cannabis) ?**

- Oui       Non

**Q9. À quel trimestre de grossesse êtes-vous ?**

- 1<sup>er</sup> trimestre       2<sup>ème</sup> trimestre       3<sup>ème</sup> trimestre

**Q10. Est-ce votre première grossesse ?**

- Oui  
 Non, *veuillez indiquer le nombre de grossesses antérieures :*

**Q11. Quel âge avez-vous ?**

- 15-19 ans  
 20-24ans  
 25-34ans  
 35-40 ans  
 41 ans et +

**Q12. Quelle est votre situation familiale ?**

- Mariée/Pacsée  
 En couple  
 Célibataire

**Q13. Quel est votre niveau d'étude ?**

- Brevet des collèges  
 CAP ou BEP  
 Baccalauréat  
 Diplôme de niveau bac +2  
 Diplôme de niveau bac +3  
 Diplôme de niveau bac +5 et plus  
 Autre, *veuillez préciser :*

**Q14. Quelle est votre situation professionnelle ?**

- Artisan ou commerçant  
 Cadre moyen ou supérieur  
 Fonctionnaire  
 Profession libérale  
 Employé, ouvrier  
 Étudiant  
 Sans activité professionnelle ou en recherche d'emploi  
 Autre, *veuillez préciser :*

**MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION**

**QUESTIONNAIRE N°3**  
**Si vous n'avez jamais commencé à fumer**

**Q1. Êtes-vous exposée à la fumée de cigarette dans votre entourage ?**

- Très fréquemment       Occasionnellement       Pas du tout

**Q2. Si oui, par qui ?**

- Conjoint       Famille       Collègue       Amis

**Q3. Fumez-vous une autre substance psychoactive (cannabis) ?**

- Oui       Non

**Q4. À quel trimestre de grossesse êtes-vous ?**

- 1<sup>er</sup> trimestre       2<sup>ème</sup> trimestre       3<sup>ème</sup> trimestre

**Q5. Est-ce votre première grossesse ?**

- Oui  
 Non, *veuillez indiquer le nombre de grossesses antérieures :*

**Q6. Quel âge avez-vous ?**

- 15-19 ans  
 20-24ans  
 25-34ans  
 35-40 ans  
 41ans et +

**Q7. Quelle est votre situation familiale ?**

- Mariée/Pacsée  
 En couple  
 Célibataire

**Q8. Quel est votre niveau d'étude ?**

- Brevet des collèges  
 CAP ou BEP  
 Baccalauréat  
 Diplôme de niveau bac +2  
 Diplôme de niveau bac +3  
 Diplôme de niveau bac +5 et plus  
 Autre, *veuillez préciser :*

**Q9. Quelle est votre situation professionnelle ?**


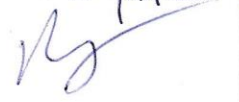

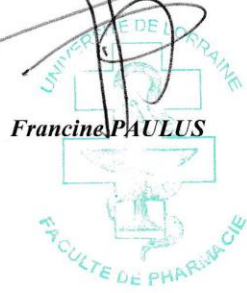

- Industriel, artisan ou commerçant  
 Cadre moyen ou supérieur  
 Fonctionnaire  
 Profession libérale  
 Employé, ouvrier  
 Étudiant  
 Sans activité professionnelle ou en recherche d'emploi

- Autre, *veuillez préciser :*

**MERCI POUR VOTRE PARTICIPATION**

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 17 AVRIL 2018

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Océane DUTOYAT</p> <p><u>Sujet</u> : LE TABAGISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE Enquête réalisée auprès de 179 femmes enceintes</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Luc FERRARI, Professeur des Universités Directeur : Mme. Anne MAHEUT-BOSSER, Docteur en médecine, Professeur associé</p> <p>Juges : Mme Nathalie WIRTH, Docteur en médecine Mme Pascale MICHAS, Sage-femme M. Thomas KASSAB, Docteur en pharmacie</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 05. Mars 2018</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Ferrari      M. me MAHEUT-BOSSER</p>  
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 12.03.2018</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Francine PAULUS</b></p> 	<p align="center">Vu, Nancy, le 19.03.2018</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center"><b>Pierre MUTZENHARDT</b></p> <p>N° d'enregistrement : 10212</p>



N° d'identification : 10 212

**TITRE**

**LE TABAGISME CHEZ LA FEMME ENCEINTE :  
Enquête réalisée auprès de 179 femmes enceintes.**

Thèse soutenue le 17 AVRIL 2018

Par Océane DUTOYAT

**RESUME :**

Le tabagisme gravidique est un problème majeur de santé publique. Il a des effets délétères multiples sur le déroulement de la grossesse, le développement du fœtus et la santé de la mère et du nouveau-né. Tout doit être mis en œuvre pour aider les femmes enceintes à arrêter de fumer.

Ainsi, les professionnels de santé doivent promouvoir l'arrêt du tabac dès le début de la grossesse ou en prévision de celle-ci. La Haute Autorité de Santé (HAS) a mis en place des recommandations concernant l'amélioration de la prise en charge du sevrage tabagique.

Une enquête réalisée auprès de 179 femmes enceintes issues de la maternité régionale de Nancy, en Lorraine, ainsi que dans différents cabinets de sages-femmes a permis de mettre en évidence l'exposition au tabagisme actif ou passif. Ainsi, 21 % des femmes enceintes ont déclaré fumer pendant la grossesse. L'objectif de ce travail est d'analyser au mieux les raisons de la poursuite du tabagisme gravidique, le profil des femmes enceintes fumeuses et l'exposition au tabagisme passif afin de mieux appréhender les attentes et d'établir des propositions susceptibles d'améliorer les pratiques dans ce domaine.

Aussi, le tabagisme du conjoint apparaît comme un facteur influençant considérablement les chances d'arrêt ou d'échec du sevrage. Son implication dans le parcours de soin de la future mère est indispensable. Notre étude corrobore les résultats de la littérature concernant les inégalités sociales face au tabagisme et l'importance d'axer les campagnes de prévention.

**MOTS CLES :** TABAGISME - FEMMES ENCEINTES – TOXICOLOGIES - SEVRAGE TABAGIQUE  
- TABAGISME PASSIF

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>M. Luc FERRARI</u></b>  <b><u>Co-directrice :</u></b> <b><u>Mme. Anne MAHEUT-BOSSER</u></b>	LABORATOIRE DE TOXICOLOGIE Faculté de pharmacie de Nancy	<b>Expérimentale</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Bibliographique</b> <input checked="" type="checkbox"/> <b>Thème</b> 6

<b><u>Thèmes</u></b>	1 – Sciences fondamentales 3 – Médicament 5 - Biologie	2 – Hygiène/Environnement 4 – Alimentation – Nutrition ⑥ – Pratique professionnelle
----------------------	--	---