

CO-ORGANISÉ
AVEC LES COLLÈGES
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS
NATIONAL**
CNGE Collège Académique



Strasbourg
Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

Maternal Tobacco Smoking During Pregnancy and Children's Emotional and Behavioral Trajectories: The EDEN Mother-Child Birth Cohort Study

Kim Bonello MD MS^{1,2} , Ramchandar Gomajee MS², Gladys Ibanez MD PhD^{1,2},
Silvia Martins MD PhD³, Katherine Keyes PhD³, Aurélie Nakamura PhD⁴, Johanna Lepeule PhD⁴,
Katrine Strandberg-Larsen PhD⁵, Mathilde Fekom PhD², Maria Melchior ScD² 



 **SANTÉ
SORBONNE
UNIVERSITÉ**
DÉPARTEMENT DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Kim BONELLO (CCU-MG)

22 novembre 2024

Nicotine and Tobacco Research, 2023, 25, 1174–1183
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntad023>
Advance access publication 14 February 2023
Original Investigation

#CNGE2024

www.congrescngc.fr

CO-ORGANISÉ
AVEC LES COLLÈGES
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon
• Nancy • Besançon

CONGRÈS NATIONAL

CNGE Collège Académique



24^e

EXERCER
ET ENSEIGNER
LA MÉDECINE
GÉNÉRALE



Strasbourg

Palais de la musique et des congrès

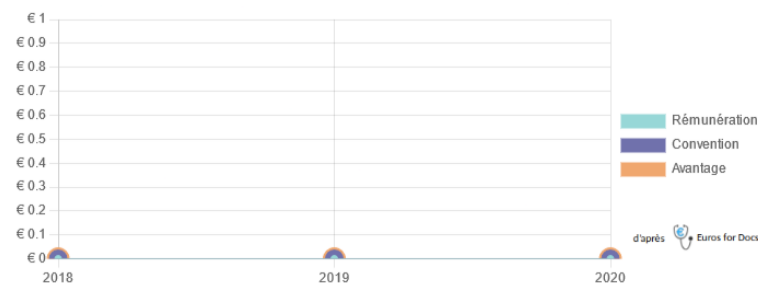
20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024



Déclaration publique d'intérêts de Bonello Kim

13/11/2024

Financements reçus de l'industrie



Liens spécifiques à l'intervention

- « Congrès CNGE novembre 2024 »
 - Jury du prix de thèse

Autres liens d'intérêts

Activité professionnelle

- médecine générale (05.2021-en cours)
- Cheffe de clinique des universités de médecine générale (2021-en cours)
- Bourse recherche pour master 2 de santé publique (février à juillet 2021)

Engagements

Principaux financeurs

-

Déclaration complète

- disponible sur [Archimede.fr](https://www.archimede.fr)



Introduction : Tabagisme maternel pendant la grossesse

- Facteur de risque de complications obstétricales et néonatales¹
- Complications tardives :
 - Mort inattendue du nourrisson, pathologies respiratoires...
 - Troubles du comportement (ex: TDAH) :
 - Associations **significatives** dans certaines études²⁻⁴
 - ✓ Facteurs de confusion socio-économiques ou héréditaires
 - Associations **non significatives** dans des études prenant en compte des facteurs génétiques (fratries discordantes^{3,5}/AMP⁶)
 - ✓ Biais de sélection et généralisation des résultats limitée



La causalité de cette relation reste débattue

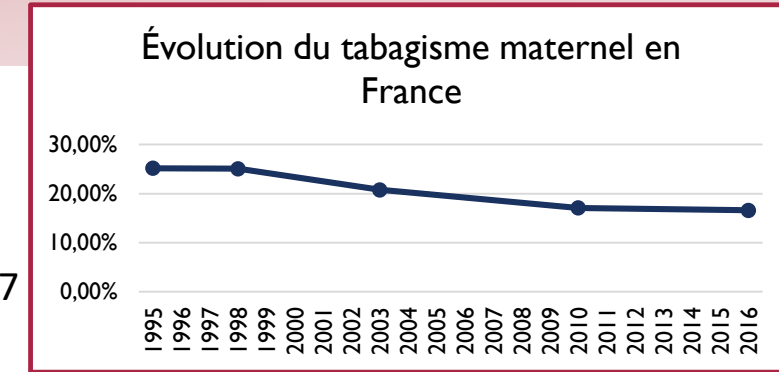
1-Cnattingius 2004, 2-Melchior 2015, 3-Obel 2016, 4-Dong 2018, 5-Skoglund2014, 6-Thapar 2009

TDAH: trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité

AMP : assistance médicale à la procréation

Introduction : en France

- Persistance de prévalences élevées du tabagisme maternel⁷
- Étude antérieure : association entre le tabagisme maternel et le trouble du comportement (hyperactivité/inattention) à 5 ans²
- Évolution des symptômes émotionnels et comportementaux au cours de l'enfance



Objectif

- Étudier l'association entre le **tabagisme maternel pendant la grossesse** et les **trajectoires de développement** émotionnel et comportemental de l'enfant entre 3 et 12 ans à partir de la cohorte française EDEN



Méthodes



- Population : cohorte mère-enfant EDEN
 - Étude des Déterminants pré et post-Natals du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant
- Recrutement des femmes enceintes :
 - < 24 SA
 - Nancy et Poitiers
 - Mai 2003 à septembre 2006

Exposition : Tabagisme prénatal

Période d'exposition⁸⁻⁹

Période d'exposition
Non-fumeurs
Période péri-conceptionnelle
Tabac toute la grossesse

Quantification quotidienne au 1^{er} trimestre¹⁰⁻¹¹

Niveau d'exposition
Non-fumeurs
« <i>Tabagisme léger</i> » (<10 cig/j)
« <i>Tabagisme important</i> » (≥ 10cig/j)

8- Govaert 2020, 9- Falk 2005
10- Stene-Larsen 2009, 11- Markussen Linnet 2006

Critère de jugement

- Développement émotionnel et comportemental de l'enfant
 - Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)
 - Complété par la mère à 3, 5_{1/2}, 8 et 11_{1/2} ans

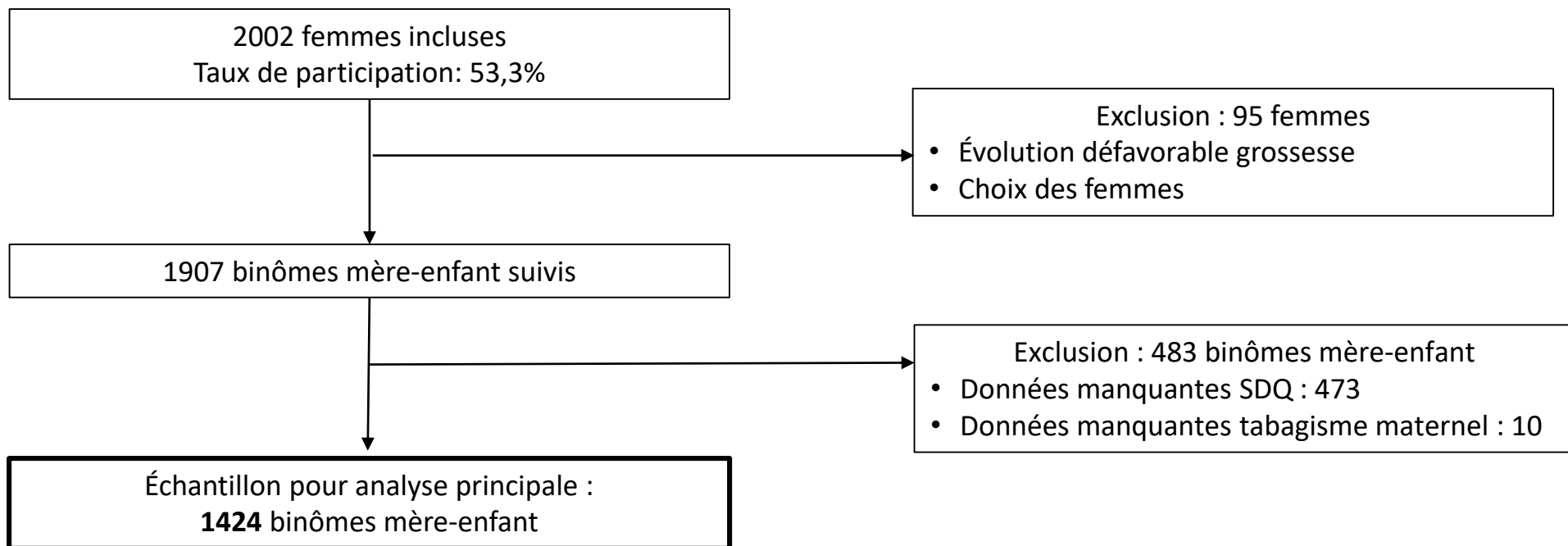
Strengths and Difficulties Questionnaire												
Hyperactivité/inattention	5 items	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Troubles des conduites		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Symptômes émotionnels		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Problèmes relationnels		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Comportements prosociaux		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Score total : /40

Analyses statistiques

- Trajectoires : **Group-Based Trajectory Modelling** (GBTM, PROC traj SAS[®] 9.4)¹²
 - Permet d'identifier des groupes d'enfants avec des profils similaires (mesures répétées du SDQ)
- Imputation multiple : 10 imputations
- Association entre le tabagisme prénatal et les trajectoires du comportement de l'enfant (3 groupes) (logiciel R 4.0.4) :
 - **Score de propension** méthode de « Overlap weighting »
 - Régression de Poisson

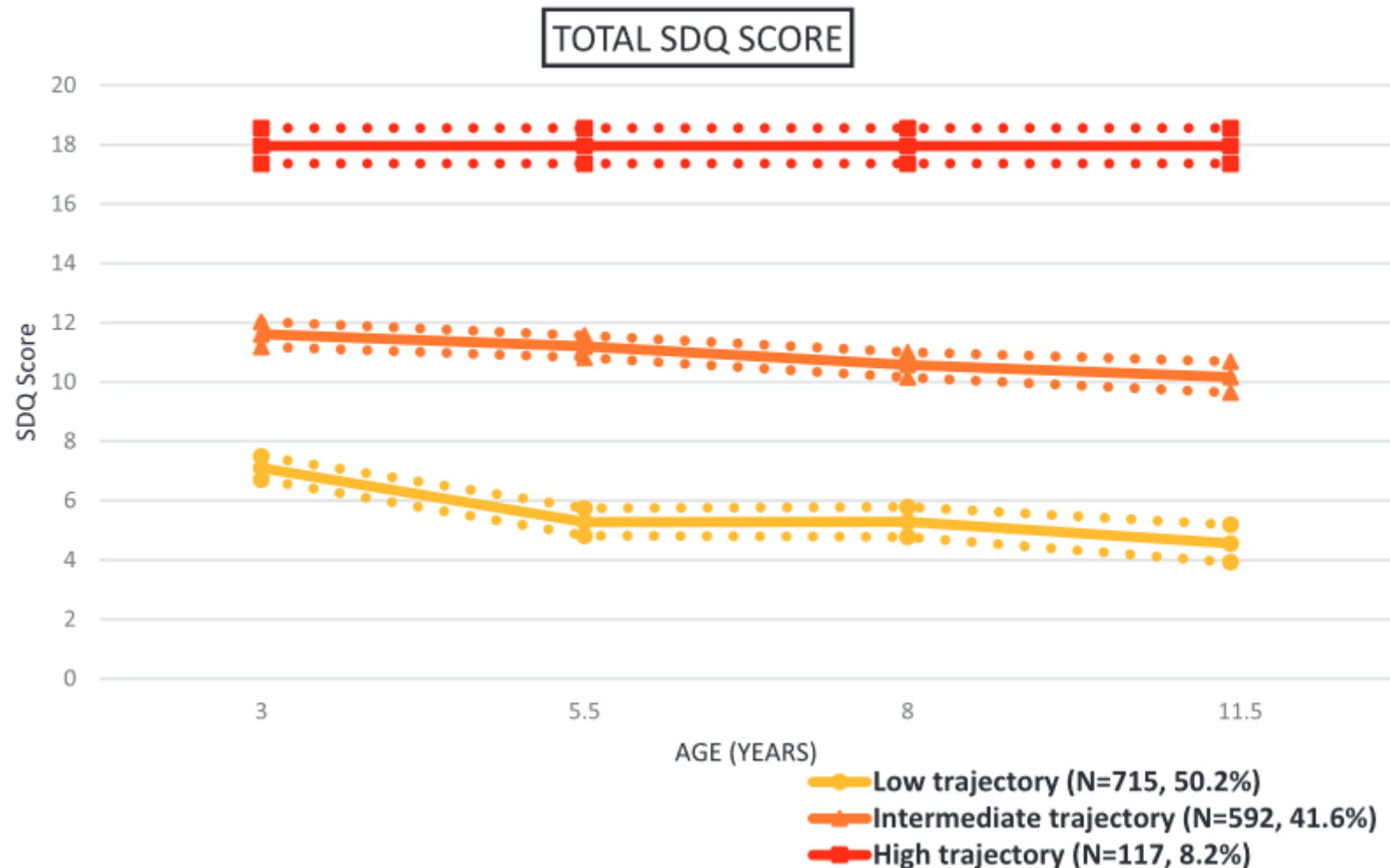
Résultats : diagramme de flux



Résultats : Tabagisme prénatal

- Période d'exposition :
 - 17,7% tabagisme pendant la période péri-conceptionnelle
 - 14,5% pendant toute la grossesse
- Quantification :
 - « Tabagisme léger » (<10 cig/j): 13,6%
 - « Tabagisme important » (≥ 10 cig/j) : 8,1%
- Facteurs associés au tabagisme prénatal :
 - Primiparité
 - Âge maternel < 30 ans
 - Niveau d'études maternel et paternel
 - Consommation maternelle d'alcool et cannabis
 - Troubles psychiques de la mère
 - Troubles du comportement de la mère dans l'enfance
 - Consommation de tabac du père
 - Niveau de revenu faible
 - Statut marital : mère célibataire

Résultats : Trajectoires de comportement



Résultats: période d'exposition

Table 2. Timing of Maternal Smoking and Children's Trajectories of Behavioral and Emotional Difficulties From Ages 3 to 11.5 Years (EDEN Mother-Child Cohort Study)

SDQ Subscales		Bivariate analyses				Propensity scores weighted analyses (overlap weighting)*				
		Maternal smoking during the periconceptual period (<i>n</i> = 253) vs. nonsmoker (<i>n</i> = 965)		Maternal smoking throughout pregnancy (<i>n</i> = 206) vs. nonsmoker (<i>n</i> = 965)		Maternal smoking during the periconceptual period (<i>n</i> = 253) vs. nonsmoker (<i>n</i> = 965)		Maternal smoking throughout pregnancy (<i>n</i> = 206) vs. nonsmoker (<i>n</i> = 965)		
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
Externalizing symptoms	Total SDQ score	L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
		I	1.04	0.95 to 1.13	1.23	1.14 to 1.32	1.01	0.85 to 1.19	1.05	0.84 to 1.32
		H	1.25	0.86 to 1.81	1.72	1.22 to 2.43	0.81	0.38 to 1.74	0.95	0.37 to 2.42
	Conduct problems	L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
		I	1.02	0.99 to 1.05	1.08	1.05 to 1.11	1.02	0.97 to 1.08	1.02	0.93 to 1.12
		H	1.03	0.85 to 1.25	1.32	1.13 to 1.56	0.91	0.62 to 1.32	0.98	0.61 to 1.57
Hyperactivity/Inattention	L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
	I	1.00	0.95 to 1.05	1.13	1.08 to 1.17	0.98	0.91 to 1.07	1.00	0.87 to 1.14	
	H	1.12	0.90 to 1.41	1.45	1.20 to 1.78	0.95	0.63 to 1.45	0.90	0.50 to 1.59	
Internalizing symptoms	Emotional symptoms	L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	
		I	1.04	1.00 to 1.07	1.10	1.07 to 1.14	1.01	0.95 to 1.08	1.03	0.94 to 1.30
		H	1.00	0.84 to 1.20	1.06	0.87 to 1.28	0.91	0.63 to 1.31	0.96	0.54 to 1.72
	Peer relationship problem	L	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference	Reference
		I	1.01	0.98 to 1.04	1.12	1.09 to 1.15	1.00	0.95 to 1.05	1.05	0.98 to 1.12
		H	0.94	0.61 to 1.44	1.15	0.74 to 1.79	0.66	0.27 to 1.60	0.83	0.21 to 3.12

Discussion : Forces et limites

- Forces :

- EDEN : cohorte prospective, suivi 12 ans, recueil répété de données exhaustives
- Recueil prospectif du tabagisme
- Utilisation de scores de propension

- Limites :

- EDEN : profils hétérogènes mais population diffère de la population nationale
- Tabagisme : auto-déclaration
- SDQ : échelle de symptômes, recueil par la mère uniquement
- Possible manque de puissance

CONCLUSION

- Le contexte psycho-social et facteurs héréditaires :
 - Semblent expliquer une part importante de la relation entre le tabagisme pendant la grossesse et les troubles du comportement de l'enfant
- Complications néonatales et obstétricales bien connues
- Poursuivre l'accompagnement dans le sevrage tabagique des femmes enceintes :
 - Recueil du statut tabagique
 - Si besoin substituts nicotiques
 - Prévenir la rechute en post-partum

CO-ORGANISÉ
AVEC LES COLLÈGES
RÉGIONAUX

• Strasbourg • Reims • Dijon
• Nancy • Besançon

**CONGRÈS
NATIONAL**
CNGE Collège Académique



24^e



Strasbourg
Palais de la musique et des congrès

20 • 21 • 22 NOVEMBRE 2024

MERCI DE VOTRE ATTENTION



Kim BONELLO (CCU-MG)

22 novembre 2024

Nicotine and Tobacco Research, 2023, 25, 1174–1183
<https://doi.org/10.1093/ntr/ntad023>
Advance access publication 14 February 2023
Original Investigation

#CNGE2024

www.congrescngc.fr

Bibliographie

- Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6 Suppl 2:S125-140.
- Melchior M, Hersi R, van der Waerden J, Larroque B, Saurel-Cubizolles M-J, Chollet A, et al. Maternal tobacco smoking in pregnancy and children's socio-emotional development at age 5: The EDEN mother-child birth cohort study. *Eur psychiatr.* 2015 Jul;30(5):562–8.
- Obel C, Zhu JL, Olsen J, Breining S, Li J, Grønberg TK, et al. The risk of attention deficit hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy - a re-examination using a sibling design. *J Child Psychol Psychiatry.* 2016 Apr;57(4):532–7.
- Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reprod Toxicol.* 2018;76:63–70.
- Skoglund C, Chen Q, D'Onofrio BM, Lichtenstein P, Larsson H. Familial confounding of the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD in offspring. *J Child Psychol Psychiatry.* 2014 Jan;55(1):61–8.
- Thapar A, Rice F, Hay D, Boivin J, Langley K, van den Bree M, et al. Prenatal smoking might not cause attention-deficit/hyperactivity disorder: evidence from a novel design. *Biol Psychiatry.* 2009 Oct 15;66(8):722–7.
- Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction.* 2017 Dec;46(10):701–13.

- Govaert P, Triulzi F, Dudink J. The developing brain by trimester. *Handb Clin Neurol*. 2020;171:245–89.
- Falk L, Nordberg A, Seiger A, Kjaeldgaard A, Hellström-Lindahl E. Smoking during early pregnancy affects the expression pattern of both nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors in human first trimester brainstem and cerebellum. *Neuroscience*. 2005;132(2):389–97.
- Stene-Larsen K, Borge AIH, Vollrath ME. Maternal smoking in pregnancy and externalizing behavior in 18-month-old children: results from a population-based prospective study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Mar;48(3):283–9.
- Markussen Linnet K, Obel C, Bonde E, Hove Thomsen P, Secher NJ, Wisborg K, et al. Cigarette smoking during pregnancy and hyperactive-distractible preschooler's: a follow-up study. *Acta Paediatr*. 2006 Jun;95(6):694–700.
- Nagin DS, Odgers CL. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol*. 2010;6:109–38.
- Zhou Y, Matsouaka RA, Thomas L. Propensity score weighting under limited overlap and model misspecification. *Stat Methods Med Res*. 2020 Dec;29(12):3721–56.

Analyses statistiques

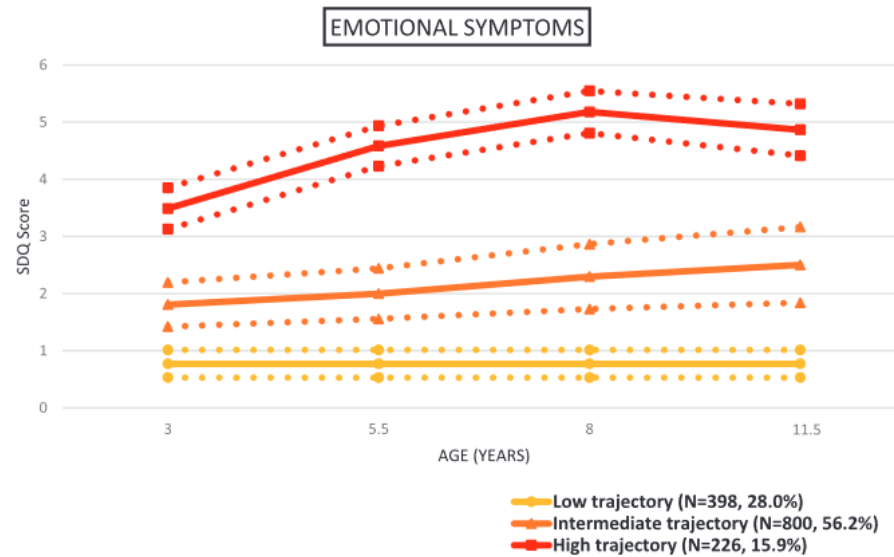
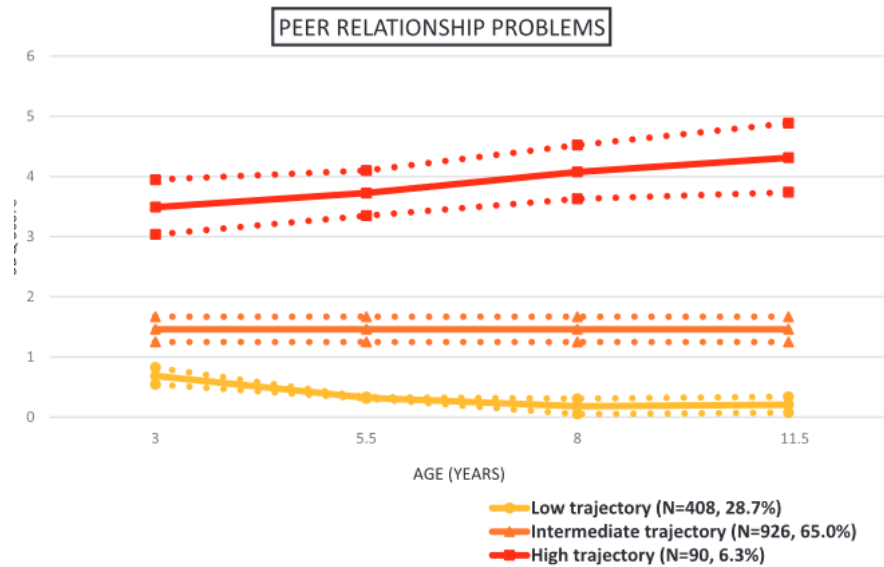
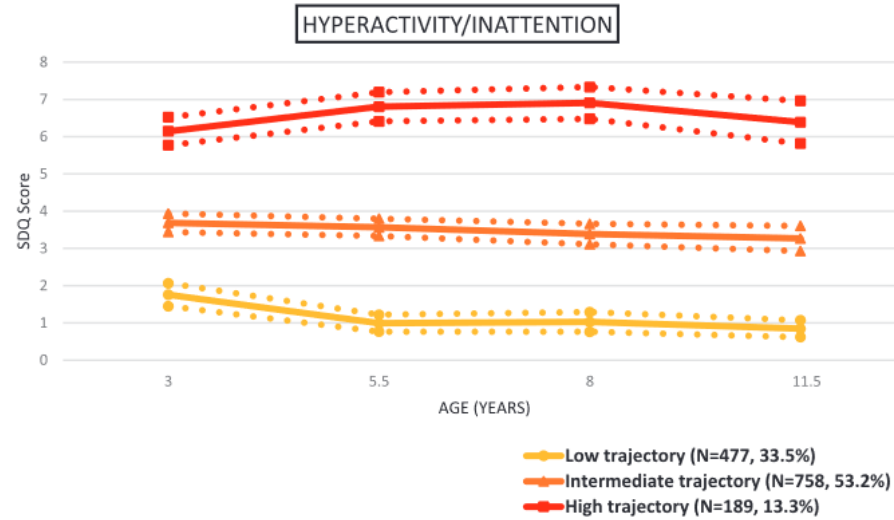
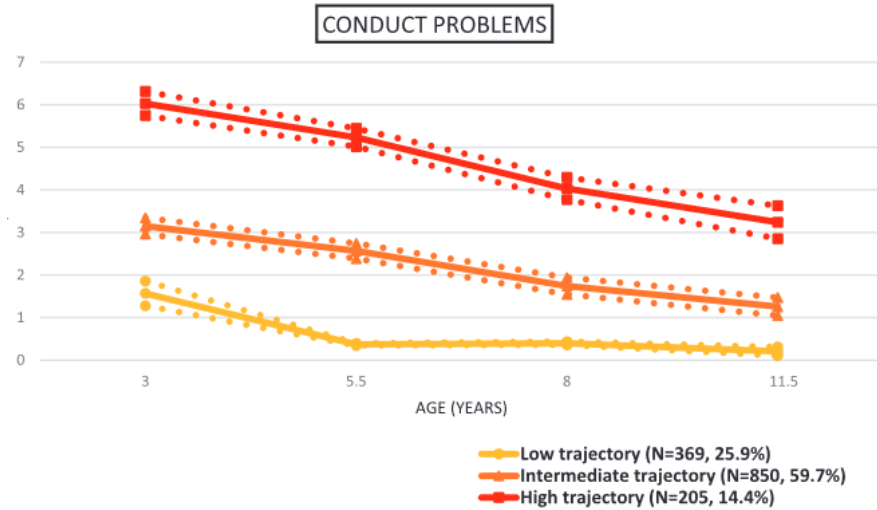
- Trajectoires : **Group-Based Trajectory Modelling** (GBTM, PROC traj SAS® 9.4)¹²
 - Semi-paramétrique
 - Permet d'identifier des groupes d'enfants avec des profils similaires (mesures répétées du SDQ)
 - Meilleur modèle : BIC et parcimonie
- Imputation multiple : 10 imputations
- Association entre le tabagisme prénatal et les trajectoires du comportement de l'enfant (3 groupes) :
 - **Score de propension** méthode de « Overlap weighting »
 - Régression de Poisson
 - Logiciel R 4.0.4 (package PSweight)

Score de propension : Overlap weighting

- Score de propension : probabilité individuelle d'être exposé connaissant les caractéristiques du sujet avant l'exposition
- Facteurs de confusion et de sélection
- But : rendre les groupes d'exposition aussi comparables que possible
- Différentes méthodes : ajustement, appariement, stratification, IPW, overlap weighting ...
- Cas particulier : overlap limité de score de propension (hypothèse de positivité non respectée) → Overlap weighting⁹



Résultats : Trajectoires de comportement



Résultats : quantité de tabac

Table 3. Level of Maternal Smoking and Children's Trajectories of Behavioral and Emotional Difficulties From Ages 3 to 11.5 Years (EDEN Mother-Child Cohort Study, $n = 1424$)

SDQ Subscales		Bivariate analyses				Propensity scores weighted analyses (overlap weighting) *				
		Light smokers ($n = 193$) vs. nonsmokers ($n = 1116$)		Heavy smokers ($n = 115$) vs. nonsmokers ($n = 1116$)		Light smokers ($n = 193$) vs. nonsmokers ($n = 1116$)		Heavy smokers ($n = 115$) vs. nonsmokers ($n = 1116$)		
		RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	RR	95% CI	
Total SDQ score	L	Reference		Reference		Reference		Reference		
	I	1.15	1.05 to 1.25	1.44	1.34 to 1.54	1.09	0.89 to 1.32	1.26	0.95 to 1.67	
	H	1.24	0.82 to 1.85	1.93	1.30 to 2.85	0.95	0.26 to 3.39	1.02	0.14 to 7.67	
Externalizing symptoms	Conduct problems	L	Reference		Reference		Reference		Reference	
		I	0.96	0.93 to 1.00	1.28	1.26 to 1.30	0.95	0.86 to 1.07	1.25	1.19 to 1.31
		H	1.08	0.88 to 1.32	2.02	1.81 to 2.27	0.89	0.50 to 1.60	1.52	0.92 to 2.55
	Hyperactivity/Inattention	L	Reference		Reference		Reference		Reference	
		I	1.06	1.01 to 1.11	1.19	1.14 to 1.24	1.01	0.91 to 1.12	1.02	0.79 to 1.31
		H	1.31	1.05 to 1.64	1.87	1.55 to 2.24	1.11	0.67 to 1.84	1.19	0.48 to 2.97
Internalizing symptoms	Emotional symptoms	L	Reference		Reference		Reference		Reference	
		I	1.02	0.99 to 1.06	1.15	1.11 to 1.18	1.02	0.94 to 1.10	1.08	0.94 to 1.24
		H	0.84	0.66 to 1.07	1.32	1.10 to 1.58	0.88	0.45 to 1.72	1.21	0.49 to 3.00
	Peer relationship problems	L	Reference		Reference		Reference		Reference	
		I	1.14	1.11 to 1.16	1.11	1.08 to 1.15	1.10	1.05 to 1.16	1.02	0.87 to 1.20
		H	0.97	0.58 to 1.64	1.15	0.67 to 2.01	0.75	0.15 to 3.83	0.75	0.03 to 17.61