

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Anne-Charlotte BRETONNIÈRE,

épouse ADAM-BRETONNIÈRE

Née le 11/06/1990 à Saint Sébastien sur Loire (44)

TITRE :

**Impact du tabagisme actif maternel sur la morbidité périnatale
en cas de déclenchement par maturation cervicale
et grossesse prolongée.**

Présentée et soutenue publiquement le **16 avril 2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Henri MARRET, Gynécologie-Obstétrique, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Leslie GUILLON-GRAMMATICO, Épidémiologie, économie de la santé et prévention, MCU - PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Éléna SIRI, Gynécologie-Obstétrique, CCA, Faculté de Médecine – Marseille.

Directrice de thèse : Docteur Caroline DIGUISTO, Gynécologie-Obstétrique, PH, CHRU-Tours

TITRE : Impact du tabagisme actif maternel sur la morbidité périnatale en cas de déclenchement par maturation cervicale et grossesse prolongée.

RÉSUMÉ :

INTRODUCTION : Le tabagisme actif entraîne des complications materno-fœtales pendant la grossesse mais son impact sur l'accouchement est mal connu. L'objectif de cette étude était d'étudier la morbidité périnatale en cas de déclenchement chez les femmes fumeuses ayant une grossesse prolongée.

MATERIEL & METHODES : Analyse post-hoc d'un essai randomisé multicentrique sur 1216 patientes, issues de 15 maternités françaises, de 2017 à 2018. Les femmes présentant une grossesse unique, entre ≥ 41 et ≤ 42 semaines d'aménorrhée étaient incluses. Les modes d'accouchement, les complications maternelles du post-partum et la morbidité néonatale ont été comparés selon l'exposition au tabac pendant la grossesse. Le critère de jugement principal était le taux de césarienne pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF). Les critères secondaires étaient le taux d'extraction instrumentale pour ARCF et les issues maternelles et néonatales.

RESULTATS : 184 femmes tabagiques et 1008 femmes non tabagiques ont été incluses. Le taux de césarienne pour ARCF était de 6,5% pour les fumeuses et 9% pour les non-fumeuses (OR 0,7 IC95% = [0,38;1,3], $p=0,27$). Le tabagisme était associé à un risque augmenté d'extraction instrumentale pour ARCF (OR 1,66 IC 95%=[1,04;2,64], $p=0,03$) et à un risque élevé de petit poids de naissance (OR 3,91 IC95%=[2,05;7,44], $p<0,001$). Le risque d'hémorragie du post-partum était diminué chez les fumeuses ($p=0,04$). Il n'y avait pas de différence selon l'exposition au tabac pour les autres critères de jugement.

CONCLUSION : En cas de grossesse prolongée, le tabagisme maternel n'augmente pas le risque de césarienne mais semble majorer le risque d'extraction instrumentale pour ARCF.

Mots clés : *Tabac, grossesse prolongée, césarienne*

TITLE : Impact of smoking during pregnancy on mode of delivery, maternal issues and birth outcomes in prolonged pregnancies after cervical ripening.

ABSTRACT :

BACKGROUND : Smoking during pregnancy has been linked to numerous adverse health consequences for both the developing fetus and mother, but the impact of tobacco smoking on delivery is unwell known. Our aim was to compare perinatal morbidity according to smoking status in women who underwent induction of labor for prolonged pregnancies.

METHODS : This is a secondary analysis of data from a previously published multicentre randomized controlled trial conducted in 15 French maternity units, from 2017 to 2018. Women with singleton pregnancies, with a fetus in a vertex presentation, at ≥ 41 to ≤ 42 weeks' gestation were included. We compared mode of delivery, maternal and neonatal outcomes according to smoking status. The primary outcome was the rate of cesarean for non-reassuring fetal heart rate (FHR). Secondary outcomes included rate of instrumental delivery for non-reassuring FHR, maternal and neonatal outcomes.

RESULTS : 184 smokers and 1008 non-smokers were included. The cesarean rates for non-reassuring FHR were 6,5% for the smokers and 9% for the non-smokers (OR 0,70 CI 95% = [0,38;1,3], $p = 0,27$). Smoking during pregnancy was associated with increased risk of instrumental delivery for non-reassuring FHR (OR 1,66 CI 95% = [1,04;2,64], $p=0,03$) and the rate of small neonatal birth weight (OR 3,91 CI 95% = [2,05;7,44], $p<0,001$). The risk of postpartum hemorrhage was statistically lower for the smokers : OR 0,58 IC95% = [0,35; 0,97], ($p=0,04$). There were no difference between the two groups for other outcomes.

CONCLUSION : In this study, we observed no difference in the rates of cesarean deliveries for non-reassuring fetal status linked with smoking status during pregnancy.

Keywords : *prolonged-pregnancies, smoking, birth modus*

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN
– J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN
– M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE –
AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C.
MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER –
J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLOIN Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOUIROUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILLOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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.

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse,

À Monsieur le Professeur Franck Perrotin, merci de me faire l'honneur de présider ma soutenance de thèse. Merci pour la richesse de votre enseignement et la confiance que vous m'accordez. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur Henri Marret, merci d'avoir accepté de juger mon travail. Les semestres passés au sein de votre service ont été très formatifs. Soyez assuré de ma respectueuse considération.

À ma directrice de thèse, Madame le Docteur Caroline Diguisto, merci de m'avoir confié ce travail. Merci pour ta grande disponibilité et tes précieux conseils tout au long de l'élaboration de cette thèse. Ton sang-froid à toute épreuve, tes qualités pédagogiques, ainsi que tes compétences d'obstétricienne hors-pair mêlées à une vie de famille accomplie forcent mon admiration.

À Madame le Docteur Leslie Guillon-Grammatico, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Merci d'apporter votre expertise à ce travail.

À Madame le Docteur Éléna Siri, notre internat nous a menés à nous rencontrer à des milliers de kilomètres et à partager des moments forts. Je suis très honorée et touchée que tu aies accepté de faire partie de mon jury, de par tes compétences professionnelles et ton amitié précieuse à mes yeux.

À toutes les personnes qui m'ont fait bénéficier de leur enseignement :

À l'ensemble du service d'Obstétrique du CHU de Tours,

À Carine, Jérôme, Caroline B., Laura, Lauranne, Julie, Stéphanie : Évoluer à vos côtés fut une chance tant par la valeur de votre enseignement que les qualités humaines de chacun(e). Je vous remercie infiniment pour tout ce que vous m'avez transmis. Je suis très heureuse de continuer mon parcours avec vous, sachez que je m'efforcerais quotidiennement d'être à la hauteur de ces nouvelles responsabilités.

Un grand merci à toutes les sages-femmes et aux auxiliaires de puériculture de la Maternité Olympe de Gouges. Merci plus particulièrement à : Soline, Carine, Arya, Sophie P., Céline B., Moumoune, Christophe, Rosalie, Mélanie, Romain, Ana-Paula, Célia, Justine, Marine, Kissou, Pauline, Manon, Isaline, Juliette, Sylve, Sylvie... pour ce que vous m'avez appris, pour votre bonne humeur, pour nos échanges et ces moments de folie en salle de naissance, pour votre réassurance dans les moments de doute... Vous êtes une seconde famille que l'on n'a pas envie de quitter.

À Christelle, tes compétences professionnelles, ta rigueur, ton humanité et ta sincère empathie envers les patientes ont marqué mon internat et font de toi un véritable modèle. Ce fut une chance de pouvoir bénéficier de ton enseignement, merci.

À l'ensemble du service de Gynécologie du CHU de Tours,

À Madame le Professeur Lobna Ouldamer et à Monsieur le Docteur Thomas Hébert, vos compétences chirurgicales et votre rigueur sont un exemple. Merci pour la qualité de votre enseignement.

A Marie Chas, au-delà de ton compagnonnage, merci pour ta disponibilité, ton écoute et tes précieux conseils qui m'ont beaucoup aidée durant les périodes difficiles de l'internat. Je t'en serai toujours reconnaissante. Merci également d'avoir accepté d'encadrer mon travail de mémoire de D.E.S, sur ce sujet qui me tient à cœur.

A Iris Kellal, alors que tu te tournes vers d'autres horizons, je te remercie de m'avoir fait partager ton savoir.

Au Docteur Annie Jacquet et au Professeur Body, je m'estime chanceuse d'avoir pu bénéficier de votre riche enseignement. Tous mes remerciements pour cet héritage que vous nous laissez.

Aux Chefs de Clinique et assistants : Vanda, Marion, Joseph, Roxane, Julie, merci pour votre disponibilité et nos échanges. Mention spéciale à Marion pour nos dernières péripéties traversées ensemble. Merci.

Aux équipes du bloc opératoire et des urgences gynécologiques, merci pour votre aide et votre soutien. Merci spécialement à Joëlle et Marielle pour votre aide précieuse et votre énergie.

A toutes les équipes paramédicales, pour leur aide et leur travail quotidien.

A l'équipe de PMA, et plus particulièrement au Docteur Marion Cornuau et au Docteur Michel Lanoue.

A toute l'équipe du service de chirurgie digestive et urologique du Centre Hospitalier du Taaone à Tahiti. Un immense merci à Jean-Pierre, Thomas et Ludovic qui m'ont permis de prendre plus confiance en moi au bloc opératoire dans la bienveillance et la bonne humeur. Un tournant dans ma vie professionnelle comme personnelle, je n'oublierai jamais ce semestre, si formateur, dans un cadre paradisiaque. Merci à toutes les personnes que j'ai pu côtoyer pour leur accueil et leur gentillesse.

A toute l'équipe du service de chirurgie digestive et endocrinienne et à toute l'équipe du service de Gynécologie-Obstétrique du CHR d'Orléans. A Isabelle Ayass, malgré les années qui défilent, je n'oublie pas ta douceur et ton réconfort, qui m'ont guidée et rassurée lors de mes premiers pas d'interne d'Obstétrique. Merci infiniment.

Au Docteur Perrine Millet, dont j'admire le parcours professionnel et l'engagement dans la lutte contre les violences faites aux femmes. Merci pour cet enseignement si précieux.

Aux médecins et aux secrétaires du cabinet d'échographie de la Mosaïque Santé à Blois, je me sens extrêmement reconnaissante et chanceuse d'avoir pu inaugurer ce nouveau terrain de stage. Un semestre exceptionnel, tant sur le plan professionnel qu'humain, qui clôture mon internat avec l'envie de poursuivre dans cette discipline, tant vous m'avez appris et transmis votre passion. Travailler à vos côtés est un réel plaisir. Merci également pour votre compréhension et le temps accordé pour l'élaboration de cette thèse.

Georges, la reconnaissance de tes compétences professionnelles multiples à l'international ainsi que le lien de confiance que tu entretiens avec tes patients forcent mon admiration. Xavier, je te suis extrêmement reconnaissante de m'avoir fait bénéficier de ton excellence en échographie. Nicolas, outre tes compétences professionnelles brillantes, tu es un médecin aux qualités humaines exemplaires. Merci d'avoir été si pédagogue. Amaury, merci de m'avoir partagé tes connaissances et ta passion. Tu iras loin, c'est certain.

A Annie, Hélène et Charlotte, merci pour votre accueil si chaleureux et votre soutien quotidien.

A ma famille,

A toi Maman, Tu te souviens, quand, au primaire, je disais que je voulais être médecin. Nous y sommes ! Par ta présence et ton soutien infailible, tu m'as permis de gravir les échelons de ce long parcours, semé d'obstacles. Ces remerciements me paraissent pauvres tant ton dévouement fut grand et ton aide, capitale, dans ma réussite. Je te suis infiniment reconnaissante. Tu es mon modèle de force et de courage. Mon engagement dans la santé des femmes est né de ton combat. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites tant. Je t'aime si fort.

A toi ma Maminette, tu incarnes l'élégance et la bonté. Ta bonne humeur et ta tendresse m'ont toujours redonné la force d'avancer pour aller plus loin et pour que tu sois fière de moi. Je t'aime.

A mon frère et ma sœur, votre détermination, votre force de caractère, votre charisme et vos réussites professionnelles respectives ont toujours été un moteur pour moi depuis toujours. Mon admiration pour vous est immense. Steph, ma sœur, je n'oublierai jamais ce moment si magique, où j'ai senti ce petit être bouger en toi pour la première fois, alors que je n'avais que 14 ans. Ta grossesse fut certainement l'élément déclencheur de ma vocation. Thomas, mon frère, ton soutien et ton avis dans mes différents choix ont toujours été d'une importance capitale pour moi. Bien que tous les 3 éloignés géographiquement, je sais que je peux compter sur vous à tout instant, et pour ça Merci. Je vous aime.

A Laure, merci pour ta bonne humeur et ces moments passés ensemble où il est toujours aussi agréable de te retrouver.

A mon neveu, Gaspard, et mes nièces, Clémence et Faustine, je suis fière de vous et je vous souhaite de vous épanouir dans le chemin que vous choisirez. Vous pourrez toujours compter sur moi. Je vous aime.

A mes beaux-parents, Catherine & Yves, j'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés. Merci de m'avoir ouvert les bras dès le premier jour. Merci pour votre soutien, votre écoute et toutes vos attentions durant ces dernières années. Je souhaite vous témoigner toute mon affection et combien vous comptez pour moi.

A ma belle-famille et plus particulièrement à Candice & Hugo, Anne-Laure & Ghislain, Claudine, Fanny & Steeve, Julie & Jérôme, merci de m'avoir si chaleureusement accueillie dans votre belle famille. Vivement les retrouvailles !

A Clément, je te promets de t'assurer mon soutien tout comme j'ai eu la chance d'avoir celui de ta maman.

A Eugène, je ne vous oublie pas.

A mes amis,

A toi Claire, mon chou, les années défilent, nos chemins divergent et pourtant lorsque l'on se retrouve c'est comme si l'on s'était quittées la veille. Merci pour ton amitié fidèle et si précieuse à mes yeux. *A Eric,* merci d'être simplement toi, si drôle, et pour qui j'ai beaucoup d'affection.

A toi ma Anna, parce que l'on a gravi les marches une à une de ces longues études de médecine ensemble, soudées, partageant nos angoisses, nos doutes, nos larmes, nos rires... Je te serai toujours reconnaissante d'avoir été là. Tu comptes énormément pour moi.

A Elodie & Romain, les études de médecine nous ont réunis et vous avez scellé notre amitié en me demandant d'être la marraine de Clément. J'en suis toujours extrêmement touchée et honorée. Merci infiniment. Elodie, tu as toujours été un modèle pour moi, d'abord en P1, alors que j'ai eu la chance d'avoir ton soutien et ton aide, puis à présent car j'admire comme tu concilies si bien ta vie familiale et professionnelle. Tes valeurs et ton humanité font de toi, un médecin et une personne en or.

*À Eléna & Alexis, Macha & Antho, le fenua nous a rassemblés et nous ne sommes pas prêts de vous quitter !
Votre amitié m'est chère, merci pour tous ces moments partagés ensemble. Que le bon Mana vous accompagne pour la suite.*

À Hélène, le temps des lettres et des cabanes est loin . . . Merci pour ton amitié malgré les années qui passent. Nos retrouvailles et nos fous rires ensemble sont toujours aussi agréables.

*À Charlène, à notre revanche après le temps de l'infirmerie . . . Merci d'avoir été si présente. Je n'oublierai jamais.
Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites. Tu es une belle personne.*

À Clément, malgré quelques « dile que sí » ratés ou un certain costume blanc, notre amitié a perduré. J'admire ta culture sans limite et ton sens relationnel. Surtout, reste comme tu es.

À Laura, ma cointerne, ta rigueur et tes qualités humaines feront de toi un très bon médecin. Pour le roller, on verra plus tard . . . !

À Marc, reçois toute ma gratitude et mes remerciements les plus sincères pour ton aide, ta réassurance et tes mots qui m'ont guidée sur ce chemin tumultueux.

Enfin, à toi Pierre-Yves, mon mari,

Parce que rien n'aurait été possible sans ton soutien infailible, ta patience, ta compréhension et ton amour inconditionnel. Un simple merci ne suffirait pas pour te témoigner toute ma reconnaissance.

Tu es mon pilier dans toutes les épreuves, ma force de chaque instant, le sens de ma vie.

À ces dix ans et à nos beaux projets à venir . . .

Je t'aime, plus que tout.

Table des matières

RÉSUMÉ :.....	- 2 -
ABREVIATIONS & ACRONYMES.....	- 15 -
I. INTRODUCTION.....	- 16 -
II. MATERIEL & METHODES.....	- 18 -
A. DESIGN DE L'ÉTUDE.....	- 18 -
B. POPULATION ETUDIEE.....	- 18 -
C. FACTEUR D'EXPOSITION ETUDIE	- 19 -
D. CRITERES DE JUGEMENT	- 19 -
E. ANALYSE EN SOUS-GROUPE	- 20 -
F. AUTRES VARIABLES ETUDIEES	- 20 -
G. ÉTHIQUE.....	- 20 -
H. ANALYSE STATISTIQUE	- 21 -
III. RESULTATS.....	- 21 -
A. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE	- 21 -
B. COMPARAISON DES MODES D'ACCOUchemENTS SELON LE STATUT TABAGIQUE DES PATIENTES.....	- 25 -
C. COMPLICATIONS MATERNELLES DU POST-PARTUM ET ISSUES NEONATALES SELON L'EXPOSITION AU TABAC PENDANT LA GROSSESSE.....	- 27 -
D. ANALYSE EN SOUS-GROUPE CHEZ LES PATIENTES FUMEUSES SELON LA METHODE DE MATURATION CERVICALE.	- 30 -
IV. DISCUSSION	- 32 -
V. CONCLUSION.....	- 35 -
VI. RÉFÉRENCES.....	- 36 -
VII. ANNEXES.....	- 39 -
1. <i>Annexe 1 - Mesure d'association (la plus pertinente) entre tabagisme actif et complications gravidiques *</i>	- 39 -

Table des figures et des tableaux

FIGURE 1 : DIAGRAMME DE FLUX	- 22 -
FIGURE 2 : POIDS DE NAISSANCE SELON L'EXPOSITION AU TABAC PENDANT LA GROSSESSE.....	- 29 -
TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES DES PARTURIENTES FUMEUSES ET NON FUMEUSES	-23-
TABLEAU 2 : CARACTERISTIQUES DES DÉCLENCHEMENTS DES PATIENTES FUMEUSES VERSUS LES NON-FUMEUSES.....	-24-
TABLEAU 3 : COMPARAISON DES MODES D'ACCOUchemENTS DES PATIENTES FUMEUSES AUX MODES D'ACCOUchemENTS DES PATIENTES NON-FUMEUSES.	-26-
TABLEAU 4 : COMPLICATIONS MATERNELLES ET NÉONATALES SELON L'EXPOSITION AU TABAC PENDANT LA GROSSESSE-	27-
TABLEAU 5 : COMPARAISON DES FACTEURS DE RISQUES D'HÉMORRAGIE DU POST PARTUM SELON LE STATUT TABAGIQUE DES PATIENTES DANS LE SOUS-GROUPE DES ACCOUchemENTS COMPLIQUÉS D'HPP.....	-28-
TABLEAU 6 : COMPARAISON DES MODES D'ACCOUchemENTS ET DE LA MORBIDITÉ MATERNELLE ET NÉONATALE SELON LA TECHNIQUE DE MATURATION CERVICALE UTILISÉE, CHEZ LES PATIENTES FUMEUSES	-30-

ABREVIATIONS & ACRONYMES

ARCF : Anomalies du rythme cardiaque fœtal

CNGOF : Collège National de Gynécologie Obstétrique de France

DC : Dilatation Complète

EPF : Estimation du Poids Fœtal

HPP : Hémorragie du Post Partum

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

LOSA : Lésions obstétricales du sphincter anal

MAF : Mouvements Actifs Fœtaux

PAG : Petit Poids pour l'Age Gestationnel

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

SA : semaines d'aménorrhée

I. INTRODUCTION

Le tabagisme actif maternel au cours de la grossesse est un enjeu de santé publique majeur. En France, on estime entre 14 et 20 % le taux de patientes fumeuses au troisième trimestre de la grossesse (1).

Cette intoxication tabagique serait à l'origine d'une hypoxie fœtale chronique par réduction de la perfusion placentaire sous l'action des catécholamines stimulées par les pics nicotiques d'une part, et l'augmentation de la carboxyhémoglobine fœtale d'autre part (2).

Les complications gravidiques liées au tabagisme actif maternel sont amplement étudiées dans la littérature (3) (*Annexe 1*). Outre les complications du premier trimestre de la grossesse à type de fausses couches spontanées et de grossesses extra utérine (4–6), le tabac est notamment à l'origine d'une augmentation du risque de placenta prævia (7), d'hématome rétro placentaire (8) et de rupture prématurée des membranes (9). Par conséquent, il représente un facteur de risque de prématurité, définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA), avec une augmentation de ce risque proportionnelle à la consommation tabagique (10)(11). Il majore le risque de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) voir de retard de croissance intra utérin (RCIU), quel que soit le terme de l'accouchement (3,12,13). Ainsi, l'exposition au tabagisme maternel constitue un facteur de risque de morbidité maternelle et fœtale. Malgré la mise en évidence de cette association entre le tabac et les complications gravidiques multiples, la littérature est pauvre quant aux modes d'accouchement de ces grossesses à risque. D'après les dernières recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens de France (CNGOF) sur la prise en charge de ces patientes fumeuses, il apparaîtrait un risque de césarienne plus élevé dans cette population, mais les études manquent pour établir un niveau de preuve élevé et en déduire une prise en charge adaptée (1).

En parallèle, le risque d'insuffisance placentaire est également retrouvé dans le cas des grossesses prolongées, c'est-à-dire dont le terme dépasse les 41 semaines d'aménorrhée. Elles

représentent 15 % des grossesses, et sont associées à un risque accru d'oligoamnios, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF), d'émission méconiale in utéro et d'hypoxie fœtale pendant le travail, menant à une plus grande morbidité périnatale (14)(15). Afin de réduire ce risque, une surveillance rapprochée de ces femmes dès le terme atteint et un déclenchement artificiel du travail sont recommandés en l'absence de mise en travail spontanée avant 41 semaines d'aménorrhée et 6 jours (16). Ce déclenchement est subordonné à une première étape de maturation cervicale, avant l'administration d'ocytocine, en cas de conditions locales défavorables (score de Bishop < 6). Plusieurs méthodes de maturation cervicale existent, avec parmi elles une méthode mécanique par ballonnet de dilatation cervicale, et une méthode médicamenteuse par l'administration de prostaglandines E2 (dinoprostone) en intra vaginal. L'efficacité des deux méthodes a été prouvée, néanmoins la littérature met en avant un risque accru d'hyperstimulation utérine, responsable d'ARCF et d'une plus grande morbidité périnatale, en cas d'utilisation des prostaglandines (17). L'essai multicentrique MAGPOP, incluant 1216 patientes dans 15 maternités françaises, avait pour hypothèse principale qu'une maturation cervicale par ballonnet de dilatation cervicale réduirait le risque d'hypercinésie utérine et diminuerait ainsi le risque de césarienne pour ARCF, que l'utilisation des prostaglandines intra vaginales, dans le cadre d'un déclenchement au-delà de 41 semaines d'aménorrhée (18). Les résultats de cette étude ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative du taux de césarienne pour ARCF dans les deux méthodes en cas de grossesse prolongée.

À partir des données de cette étude, nous avons poursuivi l'analyse des modes d'accouchement de ces patientes après déclenchement au-delà de 41 semaines d'aménorrhée, en nous intéressant plus particulièrement aux femmes fumeuses. Comme nous l'avons vu, la littérature est pauvre quant à l'implication du tabagisme actif comme facteur de risque de césarienne. Alors que les mécanismes physiopathologiques avancés suggèrent un risque d'hypoxie fœtale chronique dû au tabagisme actif maternel, nous n'avons pas retrouvé, dans la littérature, d'études sur la tolérance fœtale après déclenchement artificiel du travail chez des patientes fumeuses. L'objectif principal de cette nouvelle étude était de comparer les modes d'accouchement et notamment le risque de césarienne pour ARCF chez les patientes fumeuses par rapport aux non fumeuses, ayant dépassé le terme de 41 semaines

d'aménorrhée. L'objectif secondaire était de comparer les issues maternelles et néonatales de ces accouchements en fonction de l'exposition ou non au tabagisme maternel en cours de grossesse. En effet, le tabagisme actif maternel comme la prolongation de la grossesse au-delà de 41 SA, sont deux situations à risque d'insuffisance utéro placentaire. Notre hypothèse principale était donc que le taux de césarienne pour ARCF, dans les suites d'un déclenchement en cas de terme dépassé, serait plus élevé chez les patientes fumeuses, qui cumulent deux situations à risque d'hypoxie fœtale, que chez les non-fumeuses.

II. MATÉRIEL & MÉTHODES

A. Design de l'étude

Il s'agissait d'une analyse post-hoc des données issues de l'essai MAGPOP (Mechanical cervicAL ripeninG for women with PrOlonged-Pregnancies). Cet essai randomisé multicentrique de supériorité comparait le taux de césarienne pour ARCF après maturation cervicale pharmacologique par prostaglandines E2 (Propess®) versus maturation cervicale mécanique par double ballonnet de dilatation cervicale (Ballonnet de Cook), dans le cadre des grossesses prolongées (19).

B. Population étudiée

L'essai MAGPOP était une étude multicentrique incluant des patientes issues de 15 maternités françaises de niveau III, réalisant chacune plus de 2000 accouchements par an. L'étude s'est déroulée de Janvier 2017 à Décembre 2018. Étaient incluses les femmes majeures, présentant une grossesse unique, entre 41 semaines d'aménorrhée et 42 semaines d'aménorrhée, avec un fœtus en présentation céphalique, et des conditions cervicales locales défavorables (score de Bishop < 6). Toutes les patientes avaient bénéficié d'une échographie de datation entre 11 semaines d'aménorrhée et 13 semaines d'aménorrhée + 6 jours pour définir la date de début de grossesse sur la longueur cranio-caudale de l'embryon.

Les critères de non inclusion de l'étude étaient une rupture des membranes à terme avant travail (évaluée par un test de rupture des membranes positif ou la perte objective de liquide amniotique), un score de Bishop ≥ 6 , une présentation fœtale dystocique, une mort fœtale in utéro ou une interruption médicale de grossesse, un utérus cicatriciel (antécédent de césarienne ou antécédent chirurgical de cicatrice utérine), les contre-indications à un accouchement voie basse (placenta prævia, pré éclampsie sévère, herpès génital, séropositivité VIH, suspicion de malformations congénitales fœtales graves), un rythme cardiaque fœtal pathologique selon la classification FIGO avant travail.

C. Facteur d'exposition étudié

Nous avons constitué deux groupes de femmes en fonction de leur statut par rapport au tabagisme actif pendant la grossesse. Celui-ci était évalué par une variable binaire « tabagisme pendant la grossesse OUI/NON ». Les patientes fumeuses ont été comparées aux patientes non fumeuses. Cette donnée était extraite des dossiers médicaux des patientes. Il s'agissait d'un élément recueilli à l'interrogatoire en début de suivi de grossesse.

D. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était le taux de césarienne pour ARCF, dont l'indication était adjudiquée par un comité indépendant, composé de 3 membres expert de l'interprétation du rythme cardiaque fœtal, après relecture des deux heures d'enregistrement du rythme cardiaque fœtal précédent la décision de césarienne. L'adjudication du critère de jugement principal par ce comité d'expert permettait de compenser l'absence d'aveugle.

Les critères de jugement secondaire étaient :

- *Relatifs aux modes d'accouchement* : le taux d'extraction instrumentale pour ARCF,
- *Relatifs à la morbidité maternelle du post partum* : le taux d'hémorragies du post partum (HPP), le taux de lésions obstétricales du sphincter anal en cas d'accouchement par voie basse (LOSA), le taux d'infections de cicatrice en cas de césarienne, le taux de complications thrombo-emboliques du post partum (phlébites ou embolie pulmonaire).

- *Relatifs à la morbidité néonatale* : les pH artériels du nouveau-né inférieurs à 7,10, l'APGAR inférieur à 7 à 5 min de vie, le poids de naissance inférieur au 5^{ème} percentile pour le terme de 41 SA sur la courbe Intergrowth 21st, la nécessité d'une réanimation néonatale.

E. Analyse en sous-groupe

Nous avons secondairement réalisé une analyse en sous-groupe chez les femmes fumeuses uniquement. L'objectif était de comparer leurs modes d'accouchements et les issues maternelles et néonatales selon la technique de maturation cervicale utilisée : double-ballonnet de dilatation cervicale (Cook®) versus prostaglandines intra-vaginales (Propess®).

F. Autres variables étudiées

Nous avons collecté les données suivantes : l'âge, l'origine ethnique, le poids et la taille de la patiente, la parité, les antécédents médicaux antérieurs à la grossesse actuelle et présents à l'inclusion, les pathologies obstétricales ayant compliquées la grossesse actuelle (HTA gravidique, pré-éclampsie, diabète gestationnel, menace d'accouchement prématuré (MAP), cholestase gravidique, décompensation d'une pathologie maternelle chronique préexistante), l'existence d'un fœtus caractérisé de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) (dont l'estimation échographique du poids fœtal (EPF) est inférieure au 10^{ème} percentile) ou en retard de croissance intra utérin (EPF inférieure au 3^{ème} percentile), l'indication du déclenchement, la méthode de maturation cervicale effectuée, la présence d'ARCF pendant la surveillance ou le travail, le mode d'accouchement, l'indication de césarienne ou d'extraction instrumentale.

G. Éthique

Toutes les patientes ont signé un consentement éclairé écrit. Elles étaient toutes d'accord avec le déclenchement. Le protocole initial de l'étude MAGPOP a été validé par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et le Comité de Protection des Personnes de Tours – Région centre le 29/11/2016. L'essai a été enregistré sur le registre ClinicalTrials (NCT02907060).

H. Analyse statistique

Les caractéristiques des deux populations fumeuses versus non fumeuses ont été étudiées de la façon suivante : les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des moyennes avec leur écart-type et comparées entre les deux groupes par des tests de Student. Les variables qualitatives ont été exprimées avec les effectifs et pourcentages et comparées par des tests du Chi-2 (ou tests exacts de Fischer si effectifs théoriques < 5).

L'association entre le tabagisme actif maternel et le risque de césarienne pour ARCF a été évaluée par la mesure d'un odds ratio et de son intervalle de confiance (IC) à 95 %.

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel XLSTAT version 2020.5.1.

III. RÉSULTATS

A. Description de la population étudiée

Parmi les 1216 accouchements recueillis dans l'essai MAGPOP, de Janvier 2017 à Décembre 2018, nous avons exclu 22 patientes ne remplissant pas les critères d'inclusion (*Figure 1*). Les issues de grossesse étaient manquantes pour deux patientes, du fait de leur retrait de consentement au cours de l'essai. Au total, notre analyse secondaire a porté sur 1192 patientes, dont 184 femmes tabagiques et 1008 femmes non tabagiques.

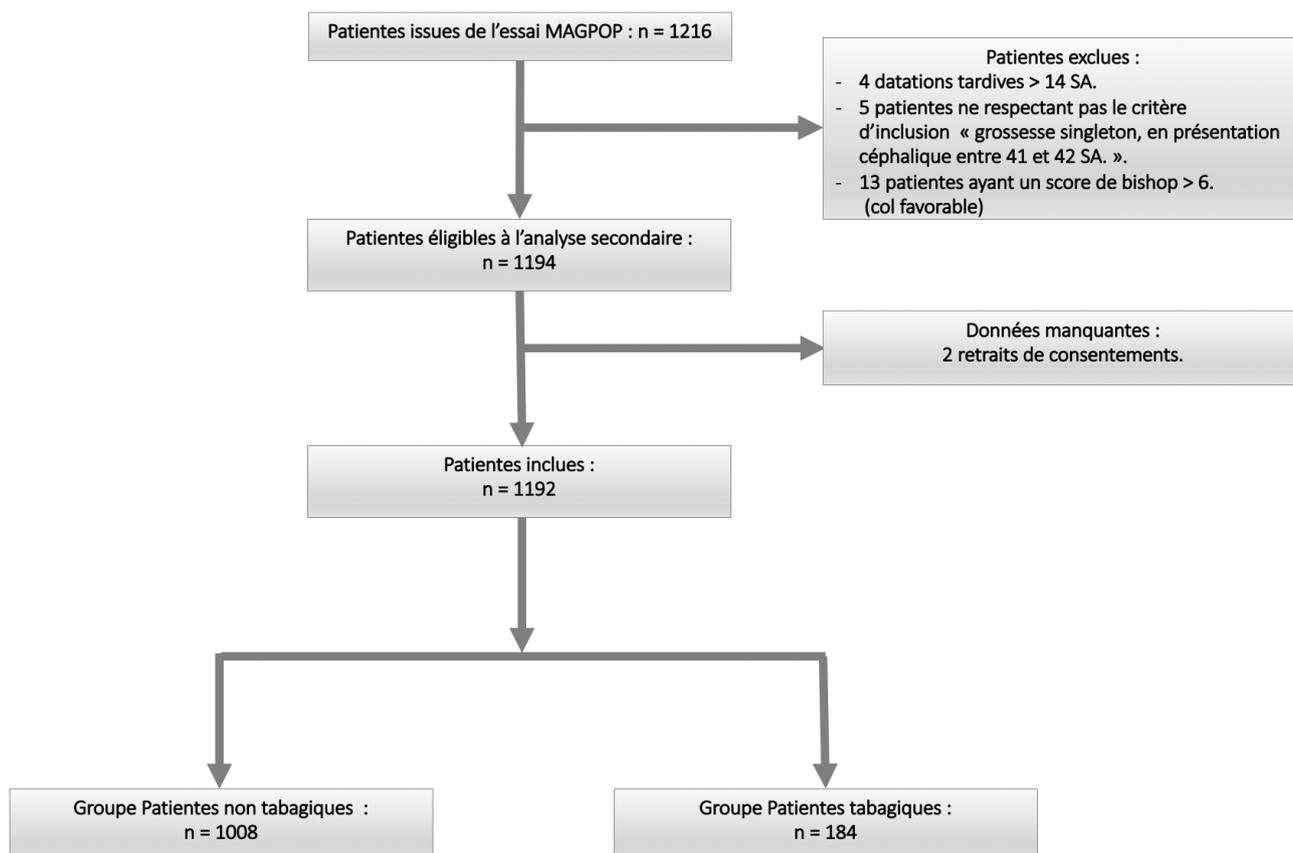


Figure 1 : Diagramme de flux

Les caractéristiques de la population étudiée ont été reportées dans le *Tableau 1*. Les patientes fumeuses étaient statistiquement plus jeunes que les non-fumeuses avec une moyenne d'âge de 29 ans (± 6) pour les patientes tabagiques et 31 ans (± 5) pour les non fumeuses ($p < 0,001$). L'origine ethnique des patientes était statistiquement différente dans nos deux groupes ($p < 0,001$) avec une proportion plus élevée de Nord-Africaines dans le groupe des non fumeuses (14,1% versus 3,1%). Néanmoins, l'origine caucasienne était la plus fréquente dans les deux groupes. Nos deux populations étaient par ailleurs comparables en termes de comorbidités préexistantes, parité, antécédents d'hémorragie du post-partum et complications obstétricales maternelles survenues pendant la grossesse en cours. L'IMC moyen avant grossesse était de 25 ($\pm 5,6$) dans les deux groupes. Il y avait 69,02% de primipares fumeuses et 65,28% de primipares non-fumeuses ($p = 0,61$). Néanmoins, on relevait un taux plus élevé de petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou de retard de croissance intra utérin (RCIU) chez les fœtus des mères fumeuses ($p = 0,02$).

Tableau 1 : Caractéristiques des parturientes fumeuses et non fumeuses

	Non fumeuses (n = 1008)	Fumeuses (n = 184)	p-value
Age :			
- Moyenne	31 ± 5	29 ± 6	<0,0001*
- Médiane	31 (27 ; 34)	29 (25 ; 34)	
IMC avant grossesse :			
- Moyenne	25,2 ± 5,6	25,3 ± 5,6	0,86
- Médiane	23,6 (21,3; 27,6)	24,2 (20,9 ; 28,3)	
- IMC ≥ 30 (n %)	183 (18,2%)	35 (19%)	0,78
Ethnie : n (%)			
- Afrique sub-saharienne/Antilles	68 (6,7%)	6 (3,3%)	<0,0001*
- Asiatique	4 (0,4%)	0	
- Caucasienne	771 (76,5 %)	168 (91,3%)	
- Hispanique	20 (1,99 %)	2 (1,1%)	
- Nord-Africaine	142 (14,1%)	7 (3,8%)	
Comorbidités préexistantes : n (%)			
- Pathologies thyroïdiennes	76 (7,5%)	12 (6,5%)	0,63
- Diabète type 1 ou 2	60 (6%)	8 (4,3%)	
- HTA	0	0	
- Pathologie Auto-immune	8 (0,8%)	0	
- Pathologie Auto-immune	8 (0,8%)	4 (2,2%)	
Parité : n (%)			
- Primipare	76 (7,5%)	12 (6,5%)	0,61
- Entre 2 et 3	658 (65,28%)	127 (69,02%)	
- Supérieur à 3	332 (32,94%)	55 (29,89%)	
- Supérieur à 3	18 (1,78%)	2 (1,09%)	
Antécédents d'HPP** chez les multipares : n (%)			
	33 (9,4%)	3 (5,26%)	0,45
Pathologies per partum : n (%)			
<u>Maternelles :</u>			
- HTA gravidique	12 (1,19%)	2 (1,09%)	0,9
- Pré-éclampsie	2 (0,2%)	0	
- MAP	4 (0,4%)	1 (0,54%)	
- Diabète gestationnel	130 (12,9%)	23 (12,5%)	
- Cholestase gravidique	0	0	
<u>Fœtales :</u>			
- PAG**	15 (1,5%)	6 (3,3%)	0,02*
- RCIU**	9 (0,9%)	4 (2,2%)	

Les données ont été exprimées en moyenne et écart type pour les variables quantitatives et en effectifs et pourcentage pour les variables qualitatives.

* p-value significative si < 0,05.

** HPP : hémorragie du post-partum, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel, RCIU : retard de croissance intra-utérin,

Les indications de déclenchement, associées à celle de la grossesse prolongée, étaient, par ordre de fréquence, l'oligo-anamnios, suivie de la baisse des mouvements actifs fœtaux (MAF) et du diabète gestationnel (Tableau 2). Il existait parfois des indications de déclenchements multiples combinant plusieurs motifs. Cependant, l'analyse statistique des indications de déclenchement du travail dans nos deux groupes ne montrait pas de différence significative ($p = 0,51$). Nous avons tout de même relevé une proportion plus importante de déclenchement pour oligo-anamnios (20,65% versus 15,97%) et RCIU (2,17% versus 0,79%) dans le groupe des femmes fumeuses par rapport aux non fumeuses.

Tableau 2 : Caractéristiques des déclenchements des patientes fumeuses versus les non-fumeuses.

	Non fumeuses (n = 1008)	Fumeuses (n = 184)	p-value*
Indication du déclenchement :			<i>0,51</i>
- Terme	620 (61,5%)	114 (61,9%)	
<i>Autres indications associées au terme :</i>			
- ARCF**	21 (2,08%)	5 (2,72%)	
- Oligo-Anamnios	161 (15,97%)	38 (20,65%)	
- Baisse des MAF**	59 (5,85%)	7 (3,8%)	
- HTA**	23 (2,28%)	4 (2,17%)	
- Pré-éclampsie	8 (0,79%)	1 (0,54%)	
- PAG**	6 (0,60%)	1 (0,54%)	
- RCIU**	8 (0,79%)	4 (2,17%)	
- Diabète gestationnel	65 (6,45%)	6 (3,26%)	
- Thrombopénie	5 (0,5%)	0	
- Convenance	13 (1,29%)	3 (1,63%)	
- Autres	25 (2,48%)	4 (2,17%)	
Maturation :			<i>0,80</i>
- Double Ballonnet de Cook	486 (48,2%)	88 (47,83%)	
- Prostaglandines (Propess®)	503 (49,9 %)	95 (51,63%)	
Non maturées :			
- Déclenchement ocytocine	1 (0,1%)	1 (0,5%)	<i>0,28</i>
- Travail spontané	18 (1,8%)	0	<i>0,09</i>

* p-value significative si $< 0,05$.

** ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal, MAF : mouvements actifs fœtaux, HTA : Hypertension artérielle, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel, RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Parmi les patientes non fumeuses, 989 femmes (98%) ont nécessité une maturation cervicale du fait de conditions locales défavorables (bishop < 6), dont : 486 femmes (48,2%) par double ballonnet de Cook contre 503 femmes (49,9%) par prostaglandines intra vaginales (Propess®). Au sein des 184 fumeuses, 88 femmes (47,83%) ont été maturées par double ballonnet de Cook contre 95 patientes (51,63%) par prostaglandines intra vaginales (Propess®). Il n'existait pas de différence statistique significative entre les deux groupes en termes de techniques de maturation cervicale ($p = 0,8$).

Deux patientes, issues de nos deux groupes, avaient finalement un col favorable après randomisation. Elles ont pu outrepasser l'étape de maturation cervicale et bénéficier d'un déclenchement par ocytocine d'emblée. Dix-huit patientes (1,8%) issues du groupe « non fumeuses » se sont finalement mises en travail spontané à la suite de la randomisation.

B. Comparaison des modes d'accouchements selon le statut tabagique des patientes

L'étude des modes d'accouchements des parturientes retrouvait 759 accouchements par voie basse (75,3%) dont 184 extractions instrumentales (18,3%) et 249 césariennes (24,7%) pour les femmes non fumeuses, contre 145 accouchements par voie basse (78,8%) dont 42 extractions instrumentales (22,8%) et 39 césariennes (21,2 %) chez les fumeuses (*Tableau 3*). Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les deux groupes pour le risque de césarienne par rapport à la voie basse ($p=0,31$) ni pour le risque d'extraction instrumentale par rapport à l'accouchement voie basse spontanée ($p=0,15$), toute indication confondue.

Dans le but de notre étude, nous avons choisi de prioriser les anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) en indication principale si celles-ci étaient associées à d'autres indications pour ne pas méconnaître leur influence sur la décision médicale. Les anomalies du rythme cardiaque fœtal ont motivé 91 extractions instrumentales chez les femmes non fumeuses (9 %) versus 26 extractions instrumentales chez les fumeuses (14,1%) ($p= 0,03$). Le tabagisme actif maternel augmentait donc significativement le risque d'extraction

instrumentale pour ARCF : OR 1,66 IC 95% = [1,043 ; 2,637]). En revanche, l'exposition des fœtus au tabagisme actif maternel pendant la grossesse n'était pas associée à une augmentation du taux de césariennes pour ARCF (validées par le comité d'adjudication) : 91 césariennes pour ARCF (9%) chez les non-fumeuses versus 12 césariennes (6,5 %) chez les tabagiques, (OR 0,70 IC 95% = [0,381 ; 1,298], $p = 0,27$).

Les anomalies du rythme cardiaque fœtal justifiant une intervention obstétricale (césarienne ou extraction instrumentale confondues) n'étaient pas significativement augmentées dans le groupe des femmes fumeuses (OR 1,18 IC 95% = [0,80 ; 1,74], $p = 0,40$).

Il n'existait pas de différence significative pour les autres indications ayant motivées une césarienne ou une extraction instrumentale entre les deux groupes.

Le délai entre la maturation et l'accouchement était comparable dans les deux groupes, avec une moyenne de 27,5 heures ± 12 ($p = 0,95$).

Tableau 3 : Comparaison des modes d'accouchements des patientes fumeuses aux modes d'accouchements des patientes non-fumeuses.

	Non fumeuses (n = 1008)	Fumeuses (n = 184)	p-value
Césarienne :	249 (24,7%)	39 (21,2%)	0,31
- <i>Indications :</i>			
○ ARCF	91 (9 %)	12 (6,5%)	0,27
○ Stagnation	141 (14 %)	25 (13,6 %)	0,89
○ Autres : **	17 (1,7%)	2 (1,1%)	0,75
Extraction instrumentale	184 (18,3%)	42 (22,8%)	0,15
- <i>Indications :</i>			
○ ARCF	91 (9 %)	26 (14,1%)	0,03*
○ Non progression	93 (9,2%)	16 (8,7%)	0,82

* p-value significative si $< 0,05$.

**Autres indications regroupant : hyperthermie maternelle, échec de forceps, présentation dystocique.

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal

C. Complications maternelles du post-partum et issues néonatales selon l'exposition au tabac pendant la grossesse

Concernant les complications maternelles du post-partum, nous n'avons pas retrouvé de différence statistique significative en termes de complications thromboemboliques, de lésions obstétricales du sphincter anal en cas d'accouchement voie basse, ou d'infection de cicatrice post-opératoire en cas de césarienne, associée à l'intoxication tabagique pendant la grossesse ($p = 1,000$) (Tableau 4). En revanche, il existait un taux significativement moins élevé d'hémorragie du post partum (HPP) chez les patientes fumeuses que chez les patientes non fumeuses : 18/184 (9,8%) versus 158/1008 (15,7%), respectivement, OR 0,583 IC95% = [0,351 ; 0,971], $p=0,04$). Cette différence significative était retrouvée pour les HPP non sévères, avec des saignements compris entre 500 et 1000 ml ($p=0,03$). Il convient de noter que l'information de la quantité de saignements était manquante pour 6 de nos patientes (2 fumeuses et 4 non fumeuses).

Tableau 4 : Complications maternelles et néonatales selon l'exposition au tabac pendant la grossesse

	Non fumeuses (n = 1008)	Fumeuses (n = 184)	p-value
Complications maternelles :			
- HPP :	158 (15,7%)	18 (9,8%)	0,04*
o >500 – < 1000 ml	102 (10,1%)	9 (4,9%)	0,03*
o > ou = 1000 ml	52 (5,2%)	7 (3,8%)	0,44
- LOSA (parmi les AVB)	15 (1,98%)	2 (1,38%)	1,00
o 3 ^{ème} degré	8 (1,05 %)	2 (1,38%)	0,67
o 4 ^{ème} degré	7 (0,92%)	0	0,61
- Thrombo-emboliques	2 (0,2%)	0	1,00
- Infection Cicatrice de césarienne	2 (0,8%)	0	1,00
- Endométrite	5 (0,5%)	2 (1,1%)	0,30
Complications néonatales :			
- APGAR < 7 à 5 min	16 (1,6%)	1 (0,5%)	0,50
- pH artériel < 7,10	58 (5,8%)	6 (3,3%)	0,17
- Poids de naissance < 5 ^{ème} p **	24 (2,4%)	16 (8,7%)	<0,0001*
- Réanimation immédiate	36 (3,6%)	4 (2,2%)	0,50

* p-value significative si < 0,05.

** < 5^{ème} percentile pour le terme de 41 SA selon les courbes de poids de naissance intergrowth-21st.

HPP : hémorragie du post-partum, LOSA : lésions obstétricales du sphincter anal

Parmi les patientes ayant présenté une hémorragie du post partum (n=176), nous avons relevé 74 césariennes (46,8%) et 84 accouchements par voie basse (53,2%) chez les 158 femmes non fumeuses versus 11 césariennes (61%) et 7 accouchements par voie basse (38,9%) chez les fumeuses ($p=0,25$) (Tableau 5). On retrouvait une utilisation plus fréquente des ocytociques au cours du travail chez les patientes fumeuses ($p=0,04$), sans différence significative sur les doses totales reçues avant la naissance. La durée du travail était significativement plus longue chez les patientes fumeuses versus les non-fumeuses ayant présenté une HPP ($p=0,049$). Nous avons retrouvé 9 antécédents d'HPP dans le groupe des patientes non fumeuses seulement ($p=0,60$). Il n'existait pas de différence significative sur le taux de macrosomie fœtale dans ces deux sous-groupes pouvant expliquer l'hémorragie du post partum ($p=0,57$). L'étiologie des HPP n'était pas mentionnée dans notre base de données.

Tableau 5 : Comparaison des facteurs de risques d'hémorragie du post partum selon le statut tabagique des patientes dans le sous-groupe des accouchements compliqués d'HPP.

	Non fumeuses (n = 158)	Fumeuses (n = 18)	p-value
Modes d'accouchement :			<i>0,25</i>
- Voie basse	84 (53,2%)	7 (39%)	
- Césarienne	74 (46,8%)	11 (61%)	
Ocytocine pendant le travail :	115 (72,8%)	17 (94,4%)	0,044*
- [5 UI ; 10 UI]	26 (22,61%)	1 (5,88%)	<i>0,19</i>
- > 10 UI	7 (6,09%)	1 (5,88%)	<i>1,00</i>
Poids de naissance **	3667 ±441	3681 ±462	<i>0,97</i>
- Dont n (%) > 4000 g	41 (25,9%)	3 (16,7%)	<i>0,57</i>
Délai maturation-accouchement : (Moyenne en heures)	30,31±11,61	36,75 ±10,41	0,049*
Antécédent d'HPP n (%)	9 (5,7%)	0	<i>0,60</i>

*p-value significative si < 0,05,

**Moyenne exprimée en grammes,

HPP : hémorragie du post-partum

Concernant les complications néonatales, nous n'avons pas mis en évidence de différence associée à l'exposition fœtale au tabac pendant la grossesse en termes de mauvaise adaptation à la vie extra utérine du nouveau-né, évaluée sur le score d'Apgar < 7 à 5min ($p=0,5$), le pH artériel < 7,10 à la naissance ($p=0,17$) et le taux de réanimation néonatale immédiate à la naissance ($p=0,5$) (Tableau 5). Nous avons retrouvé une moyenne de pH artériel de 7,23 (IC 95% = [7,22 ;7,23]) pour les nouveaux nés non exposés au tabac et de 7,24 (IC 95% = [7,23 ;7,25]) pour ceux exposés à la cigarette in-utéro ($p = 0,14$). A noter néanmoins que ces paramètres étaient manquants pour 151 nouveaux nés.

Les poids de naissance étaient significativement inférieurs chez les nouveau-nés des mères fumeuses, en moyenne $3426g \pm 450$ versus $3600g \pm 415$ chez les nouveau-nés non exposés au tabac in utéro ($p < 0,0001$) (Figure 2). Le tabagisme actif pendant la grossesse augmentait significativement le risque de petit poids de naissance, inférieur au 5^{ème} percentile selon la courbe de poids à la naissance d'intergrowth-21st, pour le terme de 41 SA (OR 3,905 [IC 95% = 2,048 ; 7,444]) ($p<0,0001$).

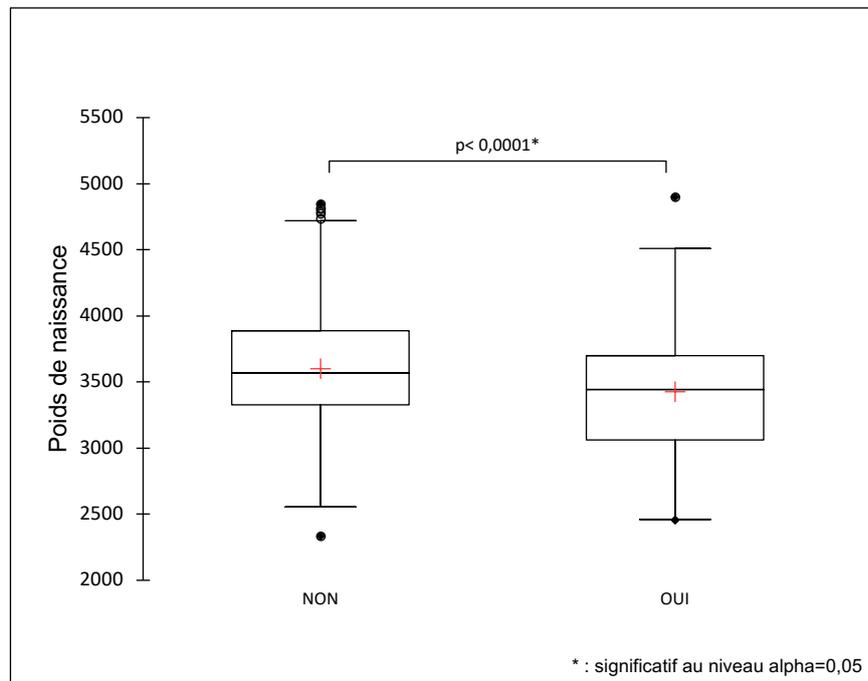


Figure 2 : Poids de naissance selon l'exposition au tabac pendant la grossesse

D. Analyse en sous-groupe chez les patientes fumeuses selon la méthode de maturation cervicale.

Sur les 183 patientes fumeuses maturées, 88 femmes avaient bénéficié d'une maturation cervicale mécanique par double ballonnet de dilatation cervicale (Cook®) alors qu'une maturation cervicale par prostaglandines intra vaginales (Propess®) avait été réalisée pour 95 d'entre elles.

Tableau 6 : Comparaison des modes d'accouchements et de la morbidité maternelle et néonatale selon la technique de maturation cervicale utilisée, chez les patientes fumeuses.

	Groupe Double Ballonnet (n = 88)	Groupe Prostaglandines (n = 95)	p-value
Césarienne :	20 (22,7%)	19 (20%)	0,65
- <i>Indications :</i>			
o <i>ARCF</i>	8 (9,1%)	6 (6,3%)	0,48
o <i>Stagnation</i>	12 (13,6%)	13 (13,7%)	0,99
- Extraction Instrumentale	19 (21,6%)	23 (24,2%)	0,67
<i>Indication ARCF :</i>	11 (12,5%)	15 (15,8%)	0,52
Complications maternelles :			
- <i>HPP* :</i>	6 (6,8%)	12 (12,63%)	0,19
o <i>>500 – < 1000 ml</i>	3 (3,41%)	6 (6,32%)	0,50
o <i>> ou = 1000 ml</i>	2 (2,27%)	5 (5,26%)	0,45
Complications néonatales :			
- <i>Apgar < 7 à 5 min</i>	0	1 (1,05%)	1,00
- <i>pHa < 7,10</i>	3 (3,41%)	3 (3,16%)	1,00
- <i>Réanimation immédiate</i>	4 (4,55%)	0	0,052

*2 données manquantes sur la quantité de sang de l'hémorragie du post partum
HPP : hémorragie du post-partum, ARCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal

Les taux de césarienne comme de voie basse, y compris les extractions instrumentales, toutes indications confondues, étaient comparables dans les deux groupes ($p=0,7$) (Tableau 6). Nous n'avons pas mis en évidence de majoration du risque de césarienne pour ARCF chez les patientes fumeuses avec l'une ou l'autre des deux techniques de maturation cervicale ($p=0,48$). Alors qu'il existait un risque augmenté d'extraction instrumentale pour ARCF en cas d'intoxication tabagique, nous n'avons pas retrouvé d'augmentation de ce même risque associée à une des deux techniques de maturation cervicale chez les fumeuses ($p = 0,52$). Le taux d'hémorragie du post-partum était similaire peu importe la technique de maturation cervicale utilisée ($p=0,19$). Nous n'avons pas retrouvé d'influence de la technique de maturation cervicale sur l'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés nés des mères fumeuses, évaluée selon le score d'Apgar < 7 à 5 minutes ($p=1,00$), le pH artériel ($p=1,00$), le taux de réanimation néonatale immédiate ($p=0,052$).

IV. DISCUSSION

Le tabagisme actif maternel pendant la grossesse n'était pas associé à un risque augmenté de césarienne, après déclenchement par maturation cervicale, en cas de grossesse prolongée, à l'inverse de notre hypothèse initiale.

Nos résultats s'appuient sur diverses forces de l'étude. Premièrement, la proportion de femmes enceintes tabagiques dans l'étude, s'élevant à 15,43 %, rejoignait le taux national français, estimé entre 14 et 20 % au troisième trimestre de grossesse (1). Cela confirme donc la bonne représentativité de notre échantillon dans la population générale, et lui confère une forte validité externe. De plus, la seconde force de notre étude réside dans le fait qu'il s'agissait d'une étude multicentrique, portant sur une large population de femmes enceintes. Ces patientes étaient suivies dans 15 maternités différentes, issues de centres hospitaliers universitaires ou non, publics ou privés, de niveaux différents, provenant de différentes régions françaises, ce qui renforce la validité externe de notre analyse. Enfin, la littérature étant très succincte sur la morbidité périnatale des femmes fumeuses, notre étude permet d'explorer l'impact du tabagisme actif pendant la grossesse sur les modes d'accouchements et la morbidité maternelle et néonatale chez ces femmes tabagiques.

Néanmoins, certaines limites de notre étude doivent être prises en compte dans l'interprétation de ces résultats.

Il s'agissait d'une analyse post-hoc des données issues de l'essai MAGPOP. Cette étude n'avait donc pas été initialement construite pour répondre à notre objectif principal, concernant plus particulièrement la population des parturientes fumeuses. Le mode de recueil ainsi que le détail de la consommation tabagique en cours de grossesse représentaient les principales limites de notre analyse. Cette donnée était extraite des dossiers médicaux, sous forme de réponse binaire, positive ou négative, en s'appuyant uniquement sur les déclarations des patientes lors du suivi de grossesse. Dans la littérature, les mesures de la cotinine salivaire ou urinaire, ou encore celle du monoxyde carbone expiré permettent d'apprécier objectivement la consommation tabagique des patientes (20–22). En l'absence de mesure objective, l'estimation de la sévérité de l'intoxication tabagique repose sur les déclarations des

patientes. Ces femmes enceintes ont, néanmoins, tendance à sous-déclarer leur tabagisme pendant la grossesse. Wong et Koren ont comparé, en 2001, la consommation tabagique en cours de grossesse rapporté par les femmes avant et après l'accouchement. L'étude a mis en évidence que les patientes dont le fœtus avait présenté une hypoxie per-partum, minimisaient leur tabagisme pendant la grossesse, comparées à celles ayant eu un accouchement eutocique (23). Dans notre étude, cette donnée était recueillie avant l'accouchement, ce qui limitait, en partie, ce biais de déclaration.

En revanche, on retrouve, dans la littérature, un effet-dose dépendant du tabagisme actif maternel sur le risque de césarienne, avec un risque significativement augmenté au-delà d'une consommation journalière supérieure à 10 cigarettes (24). Cette analyse stratifiée sur la sévérité de l'intoxication tabagique en cours de grossesse n'a pu être réalisée puisque le nombre de cigarettes consommées par jour restait inconnu. Il n'existait pas non plus d'information sur les polytoxicomanies associées, l'administration d'un traitement substitutif nicotinique ni même un éventuel sevrage partiel ou complet en cours de grossesse. Ce biais d'information a pu constituer une faiblesse à notre analyse secondaire.

L'étude rétrospective de Lurie et al, portant sur 6105 grossesses à terme, a mis en exergue une augmentation des anomalies du rythme cardiaque fœtal pendant le travail, chez les fœtus des patientes fumeuses, responsable d'un excès de risque de césarienne ou d'extraction instrumentale pour cette indication (25). Contrairement à cette étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de majoration du taux de césarienne pour ARCF en cas de tabagisme actif pendant la grossesse. En revanche, nous avons corroboré l'élévation significative du risque d'accouchement instrumental pour ARCF, en cas de grossesse prolongée, chez les femmes fumeuses. Ces résultats peuvent être, en partie, expliqués par l'augmentation du risque de petits poids de naissance chez les nouveau-nés des mères tabagiques, dans notre étude, comme dans la littérature (ORa de 1,95 (IC 95% [1,762,16]) (13). Néanmoins, dans l'essai initial, seuls les enregistrements des rythmes cardiaques fœtaux ayant mené à une césarienne ont été réévalués, à posteriori, par un comité de 3 experts, et non ceux ayant justifié une extraction instrumentale. Ainsi, le taux d'extraction instrumentale pour ARCF a pu être surestimé du fait de l'absence de cette relecture par le comité d'experts. Par ailleurs, le score d'Apgar comme les pH artériels à la naissance ou le risque d'hospitalisation en réanimation néonatale ne semblaient pas être modifiés par l'exposition in-utéro au tabagisme actif

maternel. Plusieurs études constatent également que le tabagisme maternel en cours de grossesse n'influe pas sur le risque d'asphyxie à la naissance, évalué sur ces mêmes critères (26,27).

Concernant la morbidité maternelle, le tabagisme pendant la grossesse était associé à une diminution significative du taux d'hémorragie du post-partum. Ce résultat était constaté en cas d'hémorragie non sévère, soit inférieure à 1000 ml. Nous n'avons pas mis en évidence de facteurs de risque d'hémorragie du post partum surajoutés chez les patientes non fumeuses pouvant constituer un biais de confusion. Au contraire, il existait une durée du travail plus longue et une utilisation plus fréquente des ocytociques chez les patientes fumeuses. Ces constatations renforçaient la force de l'association entre le tabac et la diminution du risque d'hémorragie du post-partum. Bien que cette association soit peu étudiée dans la littérature, une large cohorte suédoise retrouve également une diminution significative du risque d'HPP sévère, supérieure à 1000 ml, chez les patientes fumeuses (28). Le mécanisme physiopathologique reste pour autant inexpliqué.

L'exposition au tabac pendant la grossesse n'était pas associée à un excès de risque de lésion obstétricale du sphincter anal, comme précédemment décrit (29). Par contre, elle est associée à un risque augmenté de thrombose veineuse profonde dans le post-partum dans la littérature (30). Cet excès de risque n'a pas été démontré dans notre étude, certainement du fait de la faible prévalence de cette complication dans notre population.

L'essai MAGPOP a démontré qu'il n'existait pas de différence significative du taux de césarienne pour ARCF selon la méthode de maturation cervicale choisie (prostaglandines intra vaginales versus double ballonnet de maturation intra cervicale) en cas de grossesse prolongée (19). Bien qu'il existe un risque accru d'hypercinésie en cas de maturation cervicale par prostaglandines (17) et une proportion significativement plus importante de RCIU/PAG chez les femmes fumeuses, notre analyse secondaire en sous-groupe, chez ces patientes tabagiques, n'a pas permis de mettre en évidence une différence significative de morbidité périnatale selon la technique de maturation cervicale utilisée.

L'enquête nationale périnatale de 2016 rapporte qu'en France 30% des femmes enceintes fumaient au début de leur grossesse, dont 15% fumaient encore au 3^{ème} trimestre. L'importante prévalence de cette intoxication constitue un réel problème de santé publique, d'autant plus qu'il s'agit d'un facteur de risque de morbi-mortalité maternelle et périnatale évitable. Au regard des complications materno-fœtales associées, la prise en charge des patientes fumeuses, probablement sous optimale en France, paraît être alors un enjeu majeur lors de la grossesse, mais demeure complexe.

V. CONCLUSION

Au total, le tabagisme actif maternel en cours de grossesse ne majorait pas le risque de césarienne pour anomalie du rythme cardiaque fœtal mais constituait un facteur de risque d'extraction instrumentale pour cette indication, en cas de déclenchement par maturation cervicale et de grossesse prolongée. Il n'existait pas d'argument de morbidité périnatale justifiant de privilégier une maturation cervicale par double-ballonnet de dilatation cervicale plutôt que par prostaglandines intra-vaginales, chez ces patientes.

VI. RÉFÉRENCES

1. Rapport_Recos-Tabagisme_Grossesse-CNGOF_SFT-2020.pdf [Internet]. Disponible sur: http://societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/Rapport_Recos-Tabagisme_Grossesse-CNGOF_SFT-2020.pdf
2. Grangé G, Pannier E. Conséquences fœtales du tabagisme sur les modes d'accouchement, l'hypoxie et l'acidose per-partum. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 1 avr 2005;34:146-51.
3. Diguisto C, Dochez V. Conséquences du tabagisme actif chez la femme enceinte — Rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. 1 juill 2020;48(7):559-66.
4. Cohain JS, Buxbaum RE, Mankuta D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. *BMC Pregnancy Childbirth*. 22 déc 2017;17(1):437.
5. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM, Ockene JK, Andrews CA, Rivard C, et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tobacco Control*. 1 juill 2015;24(4):328-35.
6. Gaskins AJ, Missmer SA, Rich-Edwards JW, Williams PL, Souter I, Chavarro JE. Demographic, lifestyle, and reproductive risk factors for ectopic pregnancy. *Fertility and Sterility*. 1 déc 2018;110(7):1328-37.
7. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 17 déc 2017;30(24):2985-90.
8. Shobeiri F, Masoumi SZ, Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 18 août 2017;30(16):1963-7.
9. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 1 mai 2019;236:1-6.
10. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 oct 1998;179(4):1051-5.
11. Cnattingius S, Granath F, Petersson G, Harlow BL. The Influence of Gestational Age and Smoking Habits on the Risk of Subsequent Preterm Deliveries. *New England Journal of Medicine*. 23 sept 1999;341(13):943-8.
12. Berlin I, Golmard J-L, Jacob N, Tanguy M-L, Heishman SJ. Cigarette Smoking During Pregnancy: Do Complete Abstinence and Low Level Cigarette Smoking Have Similar Impact on

Birth Weight? *Nicotine Tob Res.* 1 mai 2017;19(5):518-24.

13. Quelhas D, Kompala C, Wittenbrink B, Han Z, Parker M, Shapiro M, et al. The association between active tobacco use during pregnancy and growth outcomes of children under five years of age: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 13 déc 2018;18(1):1372.

14. Chantry AA. [Epidemiology of prolonged pregnancy: incidence and maternal morbidity]. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction.* déc 2011;40(8):709-16.

15. Chantry AA, Lopez E. [Fetal and neonatal complications related to prolonged pregnancy]. *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction.* déc 2011;40(8):717-25.

16. Vayssière C, Haumonte J-B, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, et al. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* juill 2013;169(1):10-6.

17. Du YM, Zhu LY, Cui LN, Jin BH, Ou JL. Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2017;124(6):891-9.

18. Diguisto C, Le Gouge A, Giraudeau B, Perrotin F. Mechanical cervical ripening for women with Prolonged Pregnancies (MAGPOP): protocol for a randomised controlled trial of a silicone double balloon catheter versus the Propess system for the slow release of dinoprostone for cervical ripening of prolonged pregnancies. *BMJ open.* 14 sept 2017;7(9):e016069.

19. Diguisto C, Le Gouge A, Arthuis C, Winer N, Parant O, Poncelet C, et al. Cervical ripening in prolonged pregnancies by silicone double balloon catheter versus vaginal dinoprostone slow release system: The MAGPOP randomised controlled trial. *PLoS Med.* févr 2021;18(2):e1003448.

20. Lee SW, Han YJ, Cho DH, Kwak H-S, Ko K, Park MH, et al. Smoking Exposure in Early Pregnancy and Adverse Pregnancy Outcomes: Usefulness of Urinary Tobacco-Specific Nitrosamine Metabolite 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-Pyridyl)-1-Butanol Levels. *Gynecol Obstet Invest.* 2018;83(4):365-74.

21. Higgins ST, Heil SH, Badger GJ, Mongeon JA, Solomon LJ, McHale L, et al. Biochemical verification of smoking status in pregnant and recently postpartum women. *Experimental and Clinical Psychopharmacology.* 2007;15(1):58-66.

22. Jacob N, Golmard J-L, Berlin I. Fetal exposure to tobacco: nicotine and cotinine concentration in amniotic fluid and maternal saliva. *J Matern Fetal Neonatal Med.* janv 2017;30(2):233-9.

23. Wong M, Koren G. Bias in Maternal Reports of Smoking During Pregnancy Associated With Fetal Distress. *Can J Public Health.* mars 2001;92(2):109-12.

24. Joseph KS, Young DC, Dodds L, O'Connell CM, Allen VM, Chandra S, et al. Changes in maternal characteristics and obstetric practice and recent increases in primary cesarean

delivery. *Obstetrics & Gynecology*. 1 oct 2003;102(4):791-800.

25. Lurie S, Ribenzaft S, Boaz M, Golan A, Sadan O. The effect of cigarette smoking during pregnancy on mode of delivery in uncomplicated term singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. mai 2014;27(8):812-5.

26. Cardozo LD, Gibb DMF, Studd JWW, Cooper DJ. Social and obstetric features associated with smoking in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1982;89(8):622-7.

27. Ladfors L, Thiringer K, Niklasson A, Odeback A, Thornberg E. Influence of maternal, obstetric and fetal risk factors on the prevalence of birth asphyxia at term in a Swedish urban population. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*. 1 janv 2002;81(10):909-17.

28. Blomberg M. Maternal Obesity and Risk of Postpartum Hemorrhage. *Obstetrics & Gynecology*. sept 2011;118(3):561-8.

29. Joris F, Hoesli I, Kind A, Ries JJ, Kavadias T. Obstetrical and epidemiological factors influence the severity of anal incontinence after obstetric anal sphincter injury. *BMC Pregnancy Childbirth*. 14 mars 2019;19(1):94.

30. Danilenko-Dixon DR, Heit JA, Silverstein MD, Yawn BP, Petterson TM, Lohse CM, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism during pregnancy or post partum: A population-based, case-control study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1 janv 2001;184(2):104-10.

VII. ANNEXES

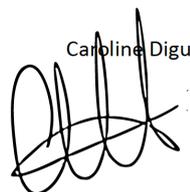
1. Annexe 1 - Mesure d'association (la plus pertinente) entre tabagisme actif et complications gravidiques *

Complications de la grossesse	Mesure d'association et son intervalle de confiance à 95 % de la complication avec un tabagisme actif maternel
Fausse couche précoce ¶¶	1,23 (1,16-1,30)
Grossesse extra-utérine ¶¶	1,73 (1,28-2,32)
Anomalie congénitale **	1,01 (0,96-1,07)
Hématome rétroplacentaire**	1,69 (1,62-1,76)
Placenta praevia*	1,27 (1,18-1,35)
Prématurité**	1,21 (1,19-1,24)
Mort fœtale in utero*	1,36 (1,27-1,46)
Prééclampsie ¶¶	0,67 (0,60-0,75)
Césarienne ¶¶	1,09 (1,05-1,14)***
Petit poids de naissance *	1,95 (1,76-2,16)
* OR ¶¶ RR ** ORa ¶¶ RRa *** Risque pour les femmes fumant > 10 cigarettes par jour	

* D'après le rapport d'experts et recommandations CNGOF-SFT sur la prise en charge du tabagisme en cours de grossesse , Diguisto et al, Juillet 2020 (3)

Vu, le Directeur de Thèse

Caroline Diguisto



**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

BRETONNIÈRE Anne-Charlotte, épouse ADAM-BRETONNIÈRE

42 pages - 6 tableaux - 2 figures

TITRE : Impact du tabagisme actif maternel sur la morbidité périnatale en cas de déclenchement par maturation cervicale et grossesse prolongée.

INTRODUCTION : Le tabagisme actif entraîne des complications materno-fœtales pendant la grossesse mais son impact sur l'accouchement est mal connu. L'objectif de cette étude était d'étudier la morbidité périnatale en cas de déclenchement chez les femmes fumeuses ayant une grossesse prolongée.

MATERIEL & METHODES : Analyse post-hoc d'un essai randomisé multicentrique sur 1216 patientes, issues de 15 maternités françaises, de 2017 à 2018. Les femmes présentant une grossesse unique, entre ≥ 41 et ≤ 42 semaines d'aménorrhée étaient incluses. Les modes d'accouchement, les complications maternelles du post-partum et la morbidité néonatale ont été comparés selon l'exposition au tabac pendant la grossesse. Le critère de jugement principal était le taux de césarienne pour anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF). Les critères secondaires étaient le taux d'extraction instrumentale pour ARCF et les issues maternelles et néonatales.

RESULTATS : 184 femmes tabagiques et 1008 femmes non tabagiques ont été incluses. Le taux de césarienne pour ARCF était de 6,5% pour les fumeuses et 9% pour les non-fumeuses (OR 0,7 IC95% = [0,38;1,3], $p=0,27$). Le tabagisme était associé à un risque augmenté d'extraction instrumentale pour ARCF (OR 1,66 IC 95%=[1,04;2,64], $p=0,03$) et à un risque élevé de petit poids de naissance (OR 3,91 IC95%=[2,05;7,44], $p<0,001$). Le risque d'hémorragie du post-partum était diminué chez les fumeuses ($p=0,04$). Il n'y avait pas de différence selon l'exposition au tabac pour les autres critères de jugement.

CONCLUSION : En cas de grossesse prolongée, le tabagisme maternel n'augmente pas le risque de césarienne mais semble majorer le risque d'extraction instrumentale pour ARCF.

Mots clés : Tabac, grossesse prolongée, césarienne

JURY :

Président du Jury :	Professeur Franck PERROTIN
Directeur de thèse :	Docteur Caroline DIGUISTO
Membres du Jury :	Professeur Henry MARRET
	Docteur Leslie GUILLON-GRAMMATICO
	Docteur Éléna SIRI

Date de soutenance : 16 Avril 2021.