

## Synthèse publiable du rapport final

|                                               |                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Titre du projet</b>                        | Étude épidémiologique sur les liens entre tabagisme maternel pendant la grossesse et comportement des enfants (ESPRIT) |
| <b>Coordonnateur scientifique du projet</b>   | Maria MELCHIOR<br>ERES, IPLESP, UMRS 1136 INSERM/Sorbonne Université                                                   |
| <b>Référence de l'appel à projets (année)</b> | Appel à projets de recherche et d'intervention pour réduire et lutter contre le tabagisme – 2019                       |

### 1) Contexte et objectifs du projet

Le tabagisme maternel pendant la grossesse est une cause modifiable mais néanmoins fréquente de complications périnatales chez les mères et leurs enfants. Le tabagisme maternel pourrait également avoir des conséquences sur le développement psychologique des enfants, mais dans ce domaine l'inférence causale reste un challenge central. En particulier, les recherches antérieures suggèrent que les effets du tabagisme maternel sur le comportement des enfants sont dus à des effets de confusion liés à des difficultés de santé mentale des mères (anxiété, dépression, symptômes d'hyperactivité et d'inattention) et leurs caractéristiques socioéconomiques.

Ce projet vise à tester si le tabagisme maternel pendant la grossesse induit une élévation de la réactivité au stress – une prédisposition en termes de tempérament qui rend les enfants particulièrement sensibles à des événements ou circonstances nouvelles ou inattendues – et examiner des mécanismes épigénétiques sous-jacents.

### 2) Méthodologies utilisées

Le projet s'appuie sur les données de deux cohortes d'enfants existantes (l'Etude des DEterminants pré et post-Nataux du développement psychomoteur et de la santé de l'Enfant – EDEN; la Danish National Birth Cohort - DNBC) qui ont toutes deux recueillies des informations prospectives sur le tabagisme maternel pendant la grossesse et la réactivité au stress des enfants et sont complémentaires.

### 3) Principaux résultats

Dans un premier temps, nous avons identifié des marqueurs épigénétiques liés au tabagisme de la mère, associés aux problèmes de comportement des enfants à partir des données de la cohorte EDEN (21 CpG, en particulier une DMR, située sur le gène C6orf47, était significativement associée à la fois à des symptômes internalisés (18 CpG) et externalisés (22 CpG)). Dans un deuxième temps, nous avons montré que plusieurs facteurs épigénétiques médiaient le lien entre le tabagisme de la mère et le comportement des enfants. En stratifiant les analyses sur le sexe de l'enfant, nous avons pu montrer que deux CpGs, cg13822726 (effet indirect et intervalle de confiance à 95% : 0.04 [0.02;0.07]) et

cg09496599 (effet indirect et intervalle de confiance à 95% : 0.03 [0.03;0.04]) semblent médier une partie de l'association entre le tabagisme maternel pendant la grossesse et les difficultés émotionnelles chez les garçons (proportion médiée : 0.68%). Troisièmement, la cohorte EDEN a été utilisée pour confirmer les liens entre tabagisme maternel pendant la grossesse et difficultés de comportement des enfants entre 3 et 11 ans. Les enfants de femmes fumant  $\geq 10$  cigarettes/jour avaient une probabilité plus élevée que les enfants de non-fumeuses d'avoir des problèmes de comportement (RR 1.25 95% CI 1.19 to 1.31). Quatrièmement, la cohorte DNBC a été utilisée pour confirmer les liens entre tabagisme maternel pendant la grossesse et la réactivité au stress des enfants, ainsi que les liens entre la réactivité au stress des enfants et les conduites addictives (tabac, cigarette électronique, alcool, cannabis) à l'adolescence. Au total, ces résultats suggèrent que si le tabagisme de la mère pendant la grossesse prédit des modifications épigénétiques précoces, les difficultés de comportement des enfants, ainsi que leur consommation de tabac ultérieure, ces effets semblent en partie indépendants.

#### **4) Impacts potentiels de ces résultats**

Le tabagisme maternel pendant la grossesse apparaît comme un facteur modifiant potentiellement le comportement et profil psychologique des enfants ultérieurement, et devrait faire l'objet d'efforts de prévention renforcés.