

Lien entre le tabagisme maternel prénatal et des difficultés neurocomportementales chez les adolescents

¹Shahrdad Lotfipour, Ph.D., ²Tomas Paus, M.D., Ph.D.

¹University of California-Irvine, États-Unis, ²University of Montreal, Canada

Août 2023, Éd. rév.

Introduction

Environ 10-15% des mères canadiennes et américaines fument pendant leur grossesse.^{1,2} Étant donné la prévalence élevée du tabagisme maternel, notre groupe a lancé l'une des plus vastes études à ce jour évaluant les effets sur le cerveau et le comportement des adolescents de l'exposition au tabac au cours de leur développement.³ Dans cette revue, nous discutons d'une partie des résultats de notre étude et d'éléments précliniques probants qui appuient les hypothétiques relations de cause à effet suggérées.

Sujet

Le tabagisme maternel peut avoir des effets significatifs sur les enfants. Les conséquences rapportées du tabagisme au cours de la grossesse ou peu après l'accouchement sont le faible poids du bébé à la naissance, la mort subite du nourrisson et le *placenta praevia*.⁴⁻⁶ À la fin de l'enfance et au début de l'adolescence, on observe plus fréquemment un trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité,⁷ une consommation de substances⁸ et une obésité intra-abdominale⁹ ou globale⁴⁻¹⁰ chez les sujets exposés au tabagisme maternel. Dans la présente revue, nous expliquerons les résultats appuyant l'hypothèse selon laquelle l'exposition in utero au tabac accroîtrait la consommation de substances psychotropes chez des adolescents âgés de 12 à 18 ans. Nous expliquerons aussi comment des zones cérébrales sélectives et/ou des fondements génétiques pourraient agir en tant que facteurs médiateurs influençant ces associations.

Problèmes

Il est difficile, dans les recherches effectuées sur l'être humain, de déterminer la relation de cause à effet entre le tabagisme maternel et des observations neurocomportementales chez les enfants. Il existe plusieurs facteurs confondants, dont le niveau d'éducation des parents, le revenu de la famille, les événements de vie stressants, l'influence de l'entourage et les prédispositions génétiques. La recherche sur des modèles animaux n'a pas les mêmes restrictions et a donc pu aider à élucider la causalité de ces relations ainsi que les mécanismes qui sous-tendent l'apparition précoce ou tardive des déficits observés chez l'être humain.¹¹⁻¹³ Ces modèles animaux ont en particulier démontré que l'exposition à la nicotine (considérée comme le principal constituant psychoactif de la fumée de cigarette) au cours du développement est le médiateur de plusieurs effets aussi observés chez les humains. Parmi ces effets, on note des modifications des propriétés de renforcement de la nicotine¹⁴ et de la cocaïne,¹⁵ une augmentation de l'hyperactivité locomotrice et des changements dans les systèmes de neurotransmission *cholinergique* et *catécholaminergique*.^{11,12,16} Ces résultats supportent l'hypothèse selon laquelle l'exposition à la nicotine pendant la grossesse peut nuire au développement du fœtus.^{11,12}

Contexte de la recherche

En nous basant sur des données précliniques et cliniques, nous avons entrepris d'évaluer les conséquences du tabagisme maternel sur le cerveau et le comportement des adolescents. Cette étude porte sur une population de presque 800 adolescents (âgés de 12 à 18 ans) et nous projetons de recruter au total 1000 participants, dont la moitié ont été exposés au tabagisme maternel prénatal. Les adolescents exposés ont été appariés aux non exposés suivant l'école

qu'ils fréquentaient et le niveau d'éducation de leur mère.³

Question clé pour la recherche

Est-ce que l'exposition prénatale au tabagisme maternel influence les associations entre le cerveau et le comportement des adolescents par le biais de facteurs génétiques sous-jacents, particulièrement ceux qui sont associés à la cognition et à la consommation de substances?

Résultats récents de la recherche

Notre étude sur les effets du tabagisme maternel sur le cerveau et le comportement des adolescents a été publiée pour la première fois en 2007.³ Nous avons démontré que l'exposition in utero au tabac influençait l'épaisseur du cortex chez les adolescents,¹⁷ un résultat également obtenu dans les modèles animaux évaluant les conséquences de l'exposition à la nicotine pendant la gestation.¹⁸

La zone du cerveau qui a été la plus fortement influencée dans notre population d'adolescents humains était le cortex orbitofrontal (COF), une structure qui régule les émotions et le traitement des récompenses.⁸ Étant donné l'importance de cette régulation dans le cerveau des adolescents, nous avons testé par des études subséquentes si des modifications dans cette zone du cerveau pouvaient influencer le comportement envers les drogues.⁸ Nos résultats ont révélé que (1) chez les adolescents exposés, l'amincissement du COF était corrélé de façon significative au fait d'avoir consommé (au moins une fois) du tabac, de l'alcool ou d'autres substances illicites au cours de leur vie, alors que (2) chez les adolescents non-exposés, un COF plus épais était associé à une meilleure histoire à vie de ces expériences. Ceci suggère l'existence d'une plasticité corticale induite par l'expérience. Nous avons fait l'hypothèse que le tabagisme prénatal agressait le COF des adolescents exposés, menant ainsi à un amincissement de cette structure et, de ce fait, prédisposant ces adolescents à la consommation de drogues. Ces résultats sont en accord avec les études précliniques qui démontrent que l'exposition à la nicotine pendant la gestation influence l'épaisseur corticale¹⁸ et le comportement envers la consommation de drogues.^{14,15}

Chez les adolescents non exposés, nous avons fait l'hypothèse que la plasticité induite par l'expérience pourrait altérer la structure du COF par le biais de l'usage de drogues. Nous avons appuyé cette hypothèse en démontrant que le *polymorphisme d'un nucléotide simple* sur le gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (FNPC, un régulateur important de la plasticité cérébrale) pouvait modifier l'épaisseur du COF selon l'histoire de consommation de drogue dans la

population non exposée.⁸ Par contre, chez les adolescents exposés, les polymorphismes du gène du FNPC n'ont pas eu d'effet sur le COF, ce qui suggère que le gène de ce facteur n'a pas de fonction dans cette population. À l'appui de cette supposition, nous avons démontré que le tabagisme maternel augmentait les modifications *épigénétiques* du gène du FNPC. Plus précisément, il augmentait la méthylation des répétitions de dimères *cytosine-guanine* dans l'ADN du sang des adolescents exposés.¹⁹ Ces résultats concordent avec les données d'une étude antérieure qui démontrait que le tabagisme maternel est associé à des augmentations globales de la méthylation de l'ADN chez les sujets exposés.²⁰ Des mécanismes de ce type se sont révélés influencer sur l'expression du FNPC²¹ et peuvent donc avoir des conséquences potentiellement critiques sur la structure du cerveau.^{22,23} Tous ces résultats donnent à penser que le COF est susceptible d'être modifié par le tabagisme maternel et qu'il est associé à des changements dans les comportements liés à la consommation de drogues; ces effets significatifs sont modifiés selon le génotype du FNPC.

Nous avons commencé à évaluer, dans nos plus récentes études, les effets sous-corticaux du tabagisme maternel. Nous nous sommes intéressés en particulier au *striatum*, qui reçoit d'abondantes projections dopaminergiques jouant très vraisemblablement un rôle important dans la médiation de la dépendance et des récompenses.²⁴ Il est bien connu que la nicotine peut, en se liant aux récepteurs nicotiques, provoquer la libération de *dopamine* dans les zones striées; ce mécanisme est une caractéristique de l'effet de récompense ressenti lors de la consommation de drogue.²⁵ L'exposition prénatale à la nicotine peut réduire les taux de dopamine dans les zones striées¹⁶ et la libération de dopamine induite par la nicotine.²⁶ On a proposé que, chez les êtres humains, la réduction du taux de dopamine dans les zones striées provoquerait une augmentation du volume du striatum.²⁷ Dans les modèles animaux, l'atténuation du système dopaminergique pourrait influencer le comportement lié à la récompense, notamment l'auto-administration accrue de cocaïne à de plus fortes doses¹⁵ et l'auto-administration de nicotine suite à une privation.¹⁴ Ces effets pourraient être dus à une surcompensation²⁶ et médiatisés par un système de récepteurs nicotiques.^{11,12,24} Nous avons testé cette hypothèse en utilisant un polymorphisme de la sous-unité alpha6 du récepteur nicotique, dont on a récemment montré le rôle essentiel dans la modulation de (i) la libération, induite par la nicotine, de dopamine dans le striatum^{28,29} et (ii) les tentatives d'abandonner le tabac chez les fumeurs.³⁰ Nos résultats ont montré que seul un sous-groupe d'adolescents, qui avaient été exposés au tabagisme maternel prénatal et qui avaient une version particulière du gène alpha6, consommaient davantage de drogues et avaient un striatum plus gros.²⁴ Globalement, ces résultats démontrent les conséquences à long terme du tabagisme

maternel sur une zone du cerveau liée à la récompense et au comportements envers les drogues, avec une variante du gène du récepteur nicotinique jouant un rôle important dans cette relation.

Les effets susmentionnés sont présents malgré le fait que le tabagisme maternel n'influence pas la façon dont notre population d'adolescents performe lors de tâches cognitives.³¹ Nous avons fait appel à 33 mesures différentes des fonctions cognitives, liées aux fonctions verbales, à la mémoire visuo-spatiale, à la vitesse de traitement, à la résistance à l'interférence et à la dextérité motrice et nous n'avons observé aucune différence entre les adolescents qui avaient été exposés au tabagisme maternel et ceux qui ne l'avaient pas été. Cette découverte suggère que le tabagisme maternel est associé à des modifications neurocomportementales sélectives chez les adolescents, ciblant en particulier le comportement orienté vers la récompense, mais pas à des modifications cognitives globales. Il est également possible que des «déficits» cognitifs discrets soient présents tôt dans la vie³² mais qu'ils s'atténuent sous les effets (bénéfiques) subséquents de l'éducation.

Lacunes de la recherche

1. Quelles sont les sous-unités du récepteur nicotinique essentielles à la médiation des conséquences de l'exposition prénatale au tabac?
2. Quels sont les stades de la grossesse (ou postnataux) pendant lesquels le fœtus est le plus vulnérable aux conséquences du tabagisme maternel?
3. L'exposition à la fumée secondaire ou les thérapies de remplacement de la nicotine produisent-elles des effets similaires?
4. Quelles stratégies peut-on employer pour prévenir l'apparition des conséquences tardives du tabagisme maternel prénatal sur le comportement des enfants?

Conclusions

Nos résultats démontrent que l'exposition prénatale au tabagisme maternel peut avoir des conséquences durables sur le cerveau et le comportement des adolescents. Même si ces résultats ne révèlent pas de différences du point de vue cognitif entre les enfants exposés et non exposés, nous observons des associations significatives en ce qui concerne le comportement orienté vers la récompense. Certains facteurs génétiques semblent jouer un rôle essentiel dans la médiation de ce phénotype comportemental et de ses mécanismes neuronaux sous-jacents. Les zones striées

et corticales frontales, en particulier, sont sensibles aux effets du tabagisme maternel. De surcroît, il existe des associations significatives entre le tabagisme maternel et des modifications de la méthylation de gènes importants pour le développement du cerveau, comme le gène du FNPC. Ces résultats doivent être mis en parallèle avec ceux obtenus à partir des modèles animaux, qui démontrent que l'exposition prénatale à la nicotine peut avoir des conséquences sur le développement du cerveau et le comportement de la progéniture, l'expression du FNPC dans le cerveau étant également modifiée de façon importante.³³

Implications pour les parents, les services et les politiques

Les implications de nos résultats sont importantes pour les femmes enceintes qui fument ou qui vivent dans un environnement où elles sont exposées de façon continue à la fumée du tabac. Du côté positif, les enfants de femmes qui ont fumé pendant leur grossesse ne diffèrent pas tous de ceux qui n'ont pas été exposés au tabac; ceci permet de supposer l'existence de mécanismes robustes qui protègent le fœtus de cet environnement intra-utérin néfaste. D'un autre côté, des données provenant d'études précliniques et cliniques donnent à penser que le tabagisme maternel pourrait avoir des conséquences durables sur le cerveau et le comportement de la progéniture. Ces répercussions pourraient cibler les gènes essentiels impliqués dans le développement du cerveau et les structures cérébrales liées au comportement orienté vers la récompense. Il est indispensable de fournir de nouveaux services aux femmes qui fument et qui planifient une grossesse. D'autres recherches sont nécessaires en vue de déterminer les meilleures thérapies pour aider les femmes enceintes qui fument à cesser de fumer. Étant donné les observations précliniques, il faut analyser si les traitements de remplacement de la nicotine sont la meilleure médication disponible pour cesser de fumer. Il faut également élaborer des politiques afin de promouvoir l'absence de tabagisme chez les mères et réduire l'exposition à la fumée secondaire au travail et à la maison.

Références

1. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Results from the 2009 national survey on drug use and health: Volume I. Summary of national findings*. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2010. NSDUH Series H-38A, HHS Publication No. SMA 10-4856 Findings.
2. Public Health Agency of Canada. *What mothers say: The Canadian Maternity Experiences Survey*. Ottawa, ON: Public Health Agency of Canada; 2009.
3. Pausova Z, Paus T, Abrahamowicz M, Almerigi J, Arbour N, Bernard M, Gaudet D, Hanzalek P, Hamet P, Evans AC, Kramer M, Laberge L, Leal SM, Leonard G, Lerner J, Lerner RM, Mathieu J, Perron M, Pike B, Pitiot A, Richer L, Séguin JR, Syme C, Toro R, Tremblay RE, Veillette S, Watkins K. Genes, maternal smoking, and the offspring brain and body during adolescence: design of the Saguenay Youth Study. *Hum Brain Mapp* 2007;28(6):502-518.

4. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol* 2002;31(2):413-419.
5. Salihi HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007;83(11):713-720.
6. Ananth CV, Savitz DA, Luther ER. Maternal cigarette smoking as a risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy. *Am J Epidemiol* 1996;144(9):881-889.
7. Nomura Y, Marks DJ, Halperin JM. Prenatal exposure to maternal and paternal smoking on attention deficit hyperactivity disorders symptoms and diagnosis in offspring. *J Nerv Ment Dis* 2010;198(9):672-678.
8. Lotfipour S, Ferguson E, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Séguin JR, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Orbitofrontal cortex and drug use during adolescence: role of prenatal exposure to maternal smoking and BDNF genotype. *Arch Gen Psychiatry* 2009;66(11):1244-1252.
9. Syme C, Abrahamowicz M, Mahboubi A, Leonard GT, Perron M, Richer L, Veillette S, Gaudet D, Paus T, Pausova Z. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and accumulation of intra-abdominal fat during adolescence. *Obesity* 2009;18(5):1021-1025.
10. Oken E, Levitan EB, Gillman MW. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2008;32(2):201-210.
11. Dwyer JB, Broide RS, Leslie FM. Nicotine and brain development. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84(1):30-44.
12. Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain. *Pharmacol Ther* 2009;122(2):125-139.
13. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *J Pharmacol Exp Ther* 1998;285(3):931-945.
14. Levin ED, Lawrence S, Petro A, Horton K, Seidler FJ, Slotkin TA. Increased nicotine self-administration following prenatal exposure in female rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;85(3):669-674.
15. Franke RM, Park M, Belluzzi JD, Leslie FM. Prenatal nicotine exposure changes natural and drug-induced reinforcement in adolescent male rats. *Eur J Neurosci* 2008;27(11):2952-2961.
16. Richardson SA, Tizabi Y. Hyperactivity in the offspring of nicotine-treated rats: role of the mesolimbic and nigrostriatal dopaminergic pathways. *Pharmacol Biochem Behav* 1994;47(2):331-337.
17. Toro R, Leonard G, Lerner JV, Lerner RM, Perron M, Pike GB, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(5):1019-1027.
18. Roy TS, Sabherwal U. Effects of prenatal nicotine exposure on the morphogenesis of somatosensory cortex. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16(4):411-421.
19. Toledo-Rodriguez M, Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Maternal smoking during pregnancy is associated with epigenetic modifications of the brain-derived neurotrophic factor-6 exon in adolescent offspring. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010;153B(7):1350-1354.
20. Terry MB, Ferris JS, Pilsner R, Flom JD, Tehranifar P, Santella RM, Gamble MV, Susser E. Genomic DNA methylation among women in a multiethnic New York City birth cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(9):2306-2310.
21. Martinowich K, Hattori D, Wu H, Fouse S, He F, Hu Y, Fan G, Sun YE. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation. *Science* 2003;302(5646):890-893.
22. Russo SJ, Mazei-Robison MS, Ables JL, Nestler EJ. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction. *Neuropharmacology* 2009;56(Suppl 1):73-82.
23. Gorski JA, Balogh SA, Wehner JM, Jones KR. Learning deficits in forebrain-restricted brain-derived neurotrophic factor mutant mice. *Neuroscience* 2003;121(2):341-354.

24. Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Séguin JR, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking interacts with a polymorphism in the alpha6 nicotinic acetylcholine receptor gene to influence drug use and striatum volume in adolescence. *Mol Psychiatry* 2010;15(1):6-8.
25. Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. *Nature* 1996;382(6588):255-257.
26. Kane VB, Fu Y, Matta SG, Sharp BM. Gestational nicotine exposure attenuates nicotine-stimulated dopamine release in the nucleus accumbens shell of adolescent Lewis rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004;308(2):521-528.
27. Jacobsen LK, Giedd JN, Gottschalk C, Kosten TR, Krystal JH. Quantitative morphology of the caudate and putamen in patients with cocaine dependence. *Am J Psychiatry* 2001;158(3):486-489.
28. Azam L, McIntosh JM. Effect of novel alpha-conotoxins on nicotine-stimulated [3H] dopamine release from rat striatal synaptosomes. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;312(1):231-237.
29. Exley R, Clements MA, Hartung H, McIntosh JM, Cragg SJ. Alpha6-containing nicotinic acetylcholine receptors dominate the nicotine control of dopamine neurotransmission in nucleus accumbens. *Neuropsychopharmacology* 2008;33(9):2158-2166.
30. Hoft NR, Corley RP, McQueen MB, Schlaepfer IR, Huizinga D, Ehringer MA. Genetic association of the CHRNA6 and CHRN3 genes with tobacco dependence in a nationally representative sample. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(3):698-706.
31. Kafouri S, Leonard G, Perron M, Richer L, Séguin JR, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Maternal cigarette smoking during pregnancy and cognitive performance in adolescence. *Int J Epidemiol* 2009;38(1):158-172.
32. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco: II. Effects on cognitive functioning at age three. *Int J Epidemiol* 1990;19(1):72-77.
33. Wei J, Wang J, Dwyer JB, Mangold J, Cao J, Leslie FM, Li MD. Gestational nicotine treatment modulates cell death/survival-related pathways in the brains of adolescent female rats. *Int J Neuropsychopharmacol* 2011;14(1):91-106.