

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des
Mises à jour
en gynécologie médicale
Volume 2010**

Publié le 10 décembre 2010

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2010*

Le tabagisme passif, les troubles respiratoires et le risque de mort subite du nourrisson

L. RÉFABERT *
(Paris)

Résumé

L'exposition aux différents composés de tabac durant le développement fœtal ou par tabagisme passif postnatal est probablement la pollution la plus répandue et la plus dangereuse pour l'enfant. Pendant les périodes fœtales et postnatales, le développement du poumon et du cerveau sont particulièrement sensibles aux toxiques du tabac. Plusieurs centaines d'études ont été publiées ces dernières années sur l'augmentation des différents risques qu'entraîne l'exposition du fœtus et du nourrisson aux composés du tabac. Les études ont montré 1- une augmentation de la fréquence des crises d'asthme de 14 % quand le père fume, de 28 % quand la mère fume, de 52 % quand les deux parents fument ; 2- la baisse des débits pulmonaires d'1,4 % chez l'enfant en fin de croissance ; 3- l'augmentation du risque de pneumonie de 57 % si un des parents fume et de 72 % si c'est la mère qui fume ; 4- l'augmentation du risque d'otites moyennes récidivantes de

* Hôpital Necker Enfants Malades - Service de pneumologie pédiatrique - 149 rue de Sèvres - 75015 Paris

E-mail : luc.refabert@nck.aphp.fr

48 % ; et 5- l'augmentation du risque de mort subite du nourrisson multipliée par 2 quand la mère fume. Ces chiffres sont connus depuis longtemps. Les récentes études sur les interactions entre les composés du tabac et la génétique de la maman et du bébé éclairent d'un jour nouveau par quels mécanismes le tabac entraîne ces augmentations de risque. Il reste également à savoir comment aider les mères à ne pas exposer leurs enfants.

Mots clés : tabagisme passif, asthme, mort subite du nourrisson, développement pulmonaire, fœtus, nourrisson

Déclaration publique d'intérêt

Je soussigné, Dr Luc Réfabert, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

L'effet du tabagisme maternel pendant la grossesse sur le poids du nouveau-né est connu depuis 1957 [1]. Les premières publications concernant les effets nocifs du tabagisme passif sur la santé de l'enfant datent de 1967. Depuis cette époque, plusieurs centaines d'études ont été publiées sur les effets respiratoires du tabagisme passif chez l'enfant. De plus récentes (mais tout aussi nombreuses) publications concernent les liens entre le tabagisme des parents et la mort subite du nourrisson, les otites, les infections respiratoires, les déficits cognitifs, les troubles du comportement et les cancers de l'enfant. Il est estimé que le tabagisme passif est responsable aux États-Unis d'environ 6 000 décès annuels chez l'enfant de moins de 5 ans [2]. L'exposition aux différents composés de tabac durant le développement fœtal ou par tabagisme passif est probablement la pollution la plus répandue et la plus dangereuse pour l'enfant. On commence à comprendre de mieux en mieux comment l'exposition aux différents composés du tabac au cours des périodes cruciales pré et postnatales modifient le développement normal de la morphologie et la maturation cellulaire du poumon et du

système nerveux. Des travaux récents permettent de comprendre l'origine génétique des susceptibilités individuelles.

PRÉVALENCE DU TABAGISME PASSIF *IN UTERO* ET POSTNATAL

La plupart des évaluations du tabagisme des mères sont déclaratives. Les études qui ont tenté de valider les données issues de questionnaires par le dosage de la cotinine montrent cependant que les femmes enceintes cachaient souvent leur tabagisme [3-5]. La plupart des résultats de la littérature sous-estiment donc certainement le tabagisme maternel. En 2002 aux USA et aux Pays-Bas, le tabagisme des femmes enceintes est évalué respectivement à 22 % et 17 % [6, 7]. En 2008 à Amsterdam, 38 % des femmes enceintes continuaient de fumer pendant la grossesse. Ce pourcentage était même plus élevé dans le groupe des femmes de moins de 25 ans. Elles continuaient de fumer dans presque 50 % des cas [8]. On peut estimer qu'en moyenne 20 à 30 % des femmes fument pendant la grossesse et la moitié des femmes non fumeuses sont exposées à un tabagisme passif [9].

En postnatal les enfants sont très souvent exposés au tabagisme passif. Que ce soit à domicile ou dans les lieux publics, les chiffres rapportés par les enfants sont respectivement de 41 % et 55 % aux USA, 37 % et 64 % en Nouvelle-Zélande, ou 35 % et 65 % à Singapour [10] qui ne sont pourtant pas les pays les plus permissifs.

LA VULNÉRABILITÉ DES ENFANTS

Le développement pulmonaire fœtal humain, c'est la formation incroyablement précise de 25 000 bronchioles terminales, 300 millions d'alvéoles et la différenciation de 40 types cellulaires. L'évolution du développement fœtal passe par des étapes communes aux mammifères : pseudo-glandulaire, canaliculaire et sacculaire. Le développement pulmonaire continue après la naissance avec la poursuite de la prolifération pulmonaire jusqu'à deux ans, la poursuite de la croissance pulmonaire jusqu'à l'adolescence. Tout ce développement est orchestré par de très nombreux facteurs de transcription et de signaux

moléculaires. L'exposition à des toxiques tels que ceux du tabac sont susceptibles de perturber voire de modifier chaque étape de ce long développement.

On connaît encore peu de chose sur les effets précis de toxiques inhalés par la maman sur le fœtus [11]. Mais le placenta filtre peu ou pas les composés du tabac [12]. Après la naissance, la physiologie respiratoire du nourrisson explique une susceptibilité supérieure du nourrisson au tabagisme environnemental par rapport à l'adulte. Si le volume courant est identique chez le nourrisson et l'adulte (10 ml/kg), la surface alvéolaire, la fréquence respiratoire et la ventilation minute sont très différentes, avec respectivement pour le nourrisson et l'adulte 3 et 75 m² de surface alvéolaire, 40 et 15 par min pour la fréquence respiratoire, et 133 et 2 (ml/kg/m²/mn) pour la ventilation minute. Ces données expliquent la grande vulnérabilité des nourrissons aux toxiques qu'ils respirent. Les anomalies induites par le tabac sont dues aux différents composés du tabac et à la nicotine seule [13]. Des souriceaux nouveau-nés exposés au tabac ont une diminution de l'expression des gènes de l'immunité innée et une diminution de la croissance pulmonaire postnatale [14]. L'exposition fœtale au tabagisme maternel entraîne chez le souriceau nouveau-né un remodelage des voies aériennes et une réponse accrue aux tests de provocation allergénique [15]. La nicotine modifie aussi la morphogenèse de la ramification bronchique et la croissance de poumons embryonnaires murins [15], et augmente la déposition de collagène dans les voies respiratoires de singes rhésus [17].

FONCTIONS RESPIRATOIRES DE L'ENFANT

Plusieurs études longitudinales montrent que le tabagisme passif entraîne une baisse des fonctions respiratoires du nourrisson [18]. La plupart de ces études sont américaines. Elles évaluent la baisse de 28, 51, et 101 ml pour respectivement 1, 2 et 5 ans d'exposition postnatale. Une méta-analyse de 21 études évalue la baisse des débits (VEMS, volume expiré maximum en 1 seconde) à 1,4 % (95 %, 1,0-1,9) chez l'enfant en fin de croissance. Il est souvent difficile de faire la part entre l'effet du tabagisme pendant la grossesse et l'exposition au tabagisme postnatal. Il semble toutefois que le tabagisme *in utero* a une influence plus importante que le tabagisme postnatal [19, 20]. Après une

exposition *in utero*, la poursuite du tabagisme aggrave encore la baisse des fonctions respiratoires constatées à la naissance [19, 20].

ASTHME

Chez l'enfant déjà asthmatique, le tabagisme passif augmente l'intensité et la fréquence des crises d'asthme [11]. Cet effet est d'autant plus important que l'enfant est jeune et il est proportionnel à la quantité de fumée inhalée. Les études ont montré une augmentation de la fréquence des crises d'asthme de 14 % quand le père fume, de 28 % quand la mère fume, de 52 % quand les deux parents fument. Il est également démontré que le tabagisme passif augmente le nombre de patients asthmatiques diagnostiqués par les médecins généralistes. Concernant la mesure du souffle, de nombreuses études suggèrent que le tabagisme passif contribue à la détérioration aiguë de la fonction respiratoire, à l'augmentation de l'hyperréactivité bronchique des enfants asthmatiques et à l'augmentation de la variabilité du débit expiratoire de pointe chez l'enfant de parents fumeurs.

Chez l'enfant qui n'est pas asthmatique, le tabagisme maternel accroît certainement le risque de sifflements de la première enfance (avant un an), en particulier les sifflements associés aux infections virales. Il n'est pas certain en revanche que le tabagisme passif augmente le risque d'asthme de l'enfant. Chez le jeune enfant, il est difficile de séparer le rôle du tabagisme de la mère durant la grossesse et le rôle du tabagisme passif pendant la petite enfance. Le rôle du tabagisme durant la grossesse semble le plus important [15].

L'intrication des facteurs génétiques et environnementaux

Il a déjà été montré que les polymorphismes (variations d'un seul nucléotide) situés sur le chromosome 17q21 sont associés au risque d'asthme chez l'enfant [21]. Bouzigon *et coll.* ont étudié 36 variants du chromosome 17q21 de 1511 sujets [22]. Les auteurs ont identifié 11 variants associés à l'asthme dont 3 de façon très significative. Ils ont identifié que l'augmentation du risque d'asthme imputable à ces variants est restreint à l'asthme de survenue précoce, c'est-à-dire avant 4 ans, mais ne concerne pas l'asthme tardif. Cette étude montre que l'exposition précoce au tabagisme passif majore le risque d'asthme du

nourrisson qui passe de 1,7 à 2,9 uniquement pour les nourrissons porteurs d'un des 3 variants. Toutefois, association tabac + variants génétiques ne signifie pas nécessairement qu'il existe une causalité entre l'un et l'autre. Il faudra de très nombreuses études avant de pouvoir répondre à toutes les questions soulevées par ces résultats. 1- Les polymorphismes sont-ils réellement responsables ? La vraie cause génétique pourrait être située juste à côté et être transmise en bloc avec ceux décrits dans cette étude. 2- Ces variations génétiques concernent-elles tous les patients ou certains sous-groupes ? 3- À quelle étape du développement ces variations jouent-elles un rôle ? 4- Le tabac agit-il comme cofacteur ou est-il seul responsable des variations génétiques ?

Relation entre le tabagisme passif et les glutathions S-transférases

Une bouffée de cigarette contient plus d'un trillion de radicaux libres et entraîne un stress oxydatif important. Lorsqu'une mère fume pendant sa grossesse, les composés du tabac passent dans le fœtus. Les constituants de la fumée de tabac sont détoxifiés par l'organisme. Les glutathion S-transférases (GST) sont une importante famille d'enzymes de détoxification. Huit GST cytosoliques ont été identifiées chez l'homme : alpha, mu, pi, thêta, kappa, oméga, sigma, zêta et plusieurs sous-classes : les GSTT1 sont surtout exprimées dans les globules rouges et un peu dans le placenta. Les GSTP1 sont exprimées dans le placenta et l'épithélium pulmonaire. Les GSTM1 sont surtout exprimées dans le foie. Les délétions des gènes de GSTT1 et GSTM1 entraînent une activité nulle de l'enzyme. 50 % des caucasiens sont homozygotes pour la délétion GSTM1 et 20-25 % pour la délétion GSTT1. Il existe des polymorphismes pour GSTP1 qui entraînent une diminution de l'activité de l'enzyme. La détoxification du fœtus intervient par sa propre activité détoxifiante mais également celle de sa mère. Une étude récente a exploré l'interaction entre le tabagisme maternel et les génotypes maternels et fœtaux de GSTT1, GSTM1, GSTP1 sur les fonctions respiratoires et la réactivité bronchique du nourrisson dans la première année de vie [23]. L'hypothèse était que, si la mère et le fœtus ont la délétion de GSTT1, GSTM1 ou les polymorphismes inactifs de GSTP1, le nourrisson serait plus vulnérable à la fumée de tabac avec des fonctions respiratoires diminuées et une hyperréactivité bronchique. Les résultats montrent que lorsque les nourrissons et/ou les mamans sont GSTT1 non nuls, les nourrissons ont une réactivité bronchique diminuée à 12 mois et des débits

pulmonaires (Vmax à la CRF) augmentés à 6 mois. Pour les nourrissons exposés *in utero* au tabac, lorsque les nourrissons et/ou les mamans sont GSTT1 non nuls, les nourrissons ont une réactivité bronchique diminuée à 1 mois et pendant la première année de vie, et des débits pulmonaires (Vmax à la CRF) augmentés pendant la première année de vie. L'hypothèse émise est que les effets à long terme de l'exposition au tabac *in utero* passent par des modifications épigénétiques de méthylation de l'ADN fœtal [24].

Les modifications épigénétiques induites par le tabac permettent peut-être d'expliquer l'effet trans-générationnel du tabagisme *in utero* sur le développement de l'asthme constaté chez des nourrissons nés de mères non fumeuses et non asthmatiques mais dont la grand-mère maternelle avait fumé pendant la grossesse de la mère [25].

Une autre étude a posé la question du risque du tabagisme passif de la maman durant la grossesse [26]. L'augmentation du risque d'asthme diagnostiqué par un médecin pour un enfant dont la mère a subi un tabagisme passif durant la grossesse est de 39 % si le tabagisme passif est survenu à n'importe quel moment de la grossesse et de 46 % si le tabagisme passif est survenu au 3^e trimestre de la grossesse.

ALLERGIES ET SENSIBILISATION ALLERGÉNIQUE

L'association entre l'exposition au tabac dans l'enfance et le risque de développer une atopie a été très souvent étudiée, mais les résultats ne sont pas toujours concluants. Dans une revue exhaustive en 1998, Strachan et Cook concluaient que le tabagisme des parents n'entraînait pas d'augmentation du risque d'atopie chez l'enfant [27]. La plupart des études ne permettaient pas de différencier l'exposition *in utero* et postnatale. Si l'exposition *in utero* au tabagisme ne semble pas entraîner d'augmentation du risque d'atopie, en revanche le tabagisme passif postnatal augmente manifestement le risque de sensibilisation aux allergènes respiratoires domestiques et aux allergènes alimentaires [28]. Deux études récentes vont également dans ce sens. La première concerne le suivi longitudinal prospectif de 1 314 enfants allemands de la naissance à l'âge de 10 ans [29]. Le tabagisme maternel multiplie le risque de sensibilisation allergénique par 4,8 et le risque de sifflements respiratoires par 5,7, mais uniquement chez les enfants dont les parents sont tous les deux atopiques. La deuxième étude concerne le suivi prospectif d'une cohorte de 4 089 enfants suédois de la naissance à

l'âge de 4 ans [30]. Aucun lien entre l'exposition tabagique *in utero* et la sensibilisation allergénique n'a été trouvé. En revanche, l'exposition postnatale entraîne une augmentation nette de la sensibilisation allergénique, à la fois pour les allergènes respiratoires domestiques (chat, cheval, moisissures, acariens) et les allergènes alimentaires (lait, œuf, arachide, blé, soja) avec un effet dose. Les résultats étaient plus nets pour les nourrissons de parents non atopiques et pour ceux exposés à un tabagisme passif dans les tous premiers mois de vie.

INFECTIONS RESPIRATOIRES DE L'ENFANT

En dehors de ces effets sur l'asthme et les fonctions respiratoires, le tabagisme passif a été mis en cause dans plusieurs études pour expliquer l'augmentation de la fréquence et de la sévérité des infections respiratoires hautes et basses.

Concernant la bronchiolite à VRS, Bradley et Lanari [31, 32] ont montré que le tabagisme augmentait la sévérité des bronchiolites du nourrisson. Gürkan [33] a montré que la cotinine sérique d'enfants hospitalisés pour bronchiolite à VRS était très supérieure à la cotinine sérique d'enfants hospitalisés pour une affection non respiratoire. Le tabagisme maternel était plus important dans le groupe bronchiolite. Même s'il est difficile de distinguer ce qui revient au tabagisme avant et après la naissance, dans ces trois études, le tabagisme postnatal semble le plus important.

Concernant les pneumopathies de l'enfant, les meilleures études sont incluses dans la méta-analyse de Strachan [34] qui a identifié 24 études en ville dont 5 études à l'école avec évaluation rétrospective des infections et 17 études d'admission en milieu hospitalier dans la petite enfance. Les résultats des études conduites en ville et à l'hôpital sont homogènes. Une seule étude montre une tendance à la diminution du risque d'infections chez les enfants dont les parents fument, toutes les autres montrent une tendance ou un excès significatif d'infections. Le risque relatif est de 1,57 (1,42-1,74, CI 95 %) si un des parents fume, de 1,72 (1,55-1,91, CI 95 %) si c'est la mère qui fume, et de 1,29 (1,16-144) si un des autres membres de la famille que la mère fume à domicile. La plupart des études qui l'ont étudié montrent une relation dose-effet.

OTITES DE L'ENFANT

De nombreuses études ont étudié la relation entre tabagisme des parents et otites de l'enfant. Sur 45 études, Strachan et Cook [35] ont sélectionné pour leur méta-analyse 13 études sur les otites moyennes aiguës, 9 sur les otites moyennes récidivantes, 5 sur les épanchements de l'oreille moyenne, 9 sur la chirurgie des épanchements, et 4 sur les adénoïdectomies. L'estimation de l'excès de risque d'otites lié au tabagisme parental basé sur 13 études est de 48 % (IC 95 %, 1,08 à 2,04) pour les otites moyennes récidivantes, 38 % pour les épanchements de l'oreille (1,23 à 1,55) et 21 % (0,95 à 1,53) pour les épanchements de l'oreille moyenne. Peu d'études ont tenté de faire la part entre tabagisme pré et postnatal. Le rôle de l'exposition tabagique *in utero* est prédominante dans 2 études [36, 37] avec un effet dose très net repéré dans l'étude de Stathis *et coll.* [36].

MORT SUBITE DU NOURRISSON

Il existe une relation entre le tabagisme de la mère et le risque de mort subite du nourrisson. L'augmentation du risque de mort subite calculé en prenant en compte tous les facteurs de confusion est multipliée par 2 quand la mère fume [38, 39]. La méta-analyse d'Anderson [38] trouve, en analysant 36 enquêtes, un risque de mort subite 2,77 fois plus élevé chez les nourrissons exposés au tabagisme de la mère que chez les nourrissons non exposés (IC 95 %, 2,45 à 3,13). En ajustant l'analyse sur les différentes variables de confusion concernant la mère, le nourrisson et le statut socio-économique, le risque relatif est de 2,08 (CI 95 %, 1,83 à 2,38). La plupart des études qui l'ont étudié montrent une relation dose-effet [38]. C'est principalement le tabagisme prénatal de la maman qui est en cause mais le rôle du tabagisme du père (indépendamment du tabagisme maternel) est également probable [40].

Les facteurs de risques évitables de mort subite sont connus depuis longtemps : décubitus ventral, tabagisme, l'utilisation de couettes, couvertures, oreillers, canapé, le partage du lit. Malgré tout, une étude récente montre que dans 94,7 % des morts subites, on retrouve un facteur de risque évitable, dont le tabagisme dans 42 % des cas [41]. Les raisons précises de la mort subite ne sont pas encore parfaitement

élucidées. Toutefois, les observations cliniques, l'analyse du rythme cardiaque et les enregistrements respiratoires de nourrissons décédés de mort subite ainsi que les études physiologiques sur les modèles animaux fournissent des preuves irréfutables d'une cause respiratoire dans la majorité des cas de mort subite [42]. La séquence admise actuellement se divise en 5 étapes : 1. une asphyxie, 2. l'absence de réveil cortical, 3. un coma hypoxique, 4. une bradycardie et gasp, 5. décès par échec d'autoressuscitation. Les enfants décédés de mort subite semblent avoir un déficit de réveil corticaux et un défaut de réponse du système autonome cardiorespiratoire aux évènements hypotensifs [42]. De multiples anomalies de neurotransmetteurs ou de leurs récepteurs ont été signalées dans le tronc cérébral de nourrissons décédés de mort subite. A ce jour, la preuve la plus solide d'une anomalie neurochimique provient de recherche sur le système médullaire 5-hydroxytryptamine avec environ 50 à 75 % des nourrissons décédés de mort subite qui semblent avoir des anomalies de ce système [42]. Or, il a été montré que le tabagisme maternel prénatal et la nicotine sont capables de diminuer les réveils corticaux des nourrissons [43, 44], et modifient les liaisons des récepteurs sérotoninergiques ((3)H-nicotiniques) du tronc cérébral des nourrissons [45, 46].

CONCLUSION

Bien que les dangers du tabac pour le développement du fœtus et de l'enfant soient connus depuis plusieurs dizaines d'années, il reste un composant très fréquent de la pollution de l'air que les femmes enceintes et les enfants respirent. Le tabac agit comme cofacteur de prédispositions génétiques ou entraîne des modifications génétiques d'organismes en plein développement. Toutefois, il reste encore beaucoup de chemin avant de comprendre comment le tabac provoque précisément ces effets néfastes. L'heure n'est plus à démontrer les méfaits du tabac. Mais il serait grand temps de se donner la possibilité de trouver un moyen d'aider les mères à ne pas exposer leurs enfants au tabac.

Bibliographie

- [1] DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 2004;113:1007-15.
- [2] Aligne CA, Stoddard JJ. Tobacco and children. An economic evaluation of the medical effects of parental smoking. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:648-53.
- [3] Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. *Nicotine Tob Res* 2004;6(2):S125-40.
- [4] Britton GR, Brinthaup J, Stehle JM, James GD. Comparison of self-reported smoking and urinary cotinine levels in a rural pregnant population. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 2004;33:306-11.
- [5] Burstyn I, Kapur N, Shalapy C, Bamforth F, Wild TC, Liu J, LeGat D. Evaluation of the accuracy of self-reported smoking in pregnancy when the biomarker level in an active smoker is uncertain. *Nicotine Tob Res* 2009;11:670-8.
- [6] Goodwin RD, Keyes K, Simuro N. Mental disorders and nicotine dependence among pregnant women in the United States. *Obstet Gynecol* 2007;109:875-83.
- [7] Jaddoe VW, Verburg BO, de Ridder MA, Hofman A, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Witteman JC. Maternal smoking and fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the generation R study. *Am J Epidemiol* 2007;(15)165:1207-15.
- [8] Goedhart G, van der Wal MF, Cuijpers P, Bonsel GJ. Psychosocial problems and continued smoking during pregnancy. *Addict Behav* 2009;34:403-6.
- [9] Polanska K, Hanke W, Ronchetti R, van den Hazel P, Zuurbier M, Koppe JG, Bartonova A. Environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:86-92.
- [10] Warren CW, Jones NR, Peruga A, Chauvin J, Baptiste JP, Costa de Silva V, el Ava F, Tsouros A, Rahman K, Fishburn B, Bettcher DW, Asma S, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Global youth tobacco surveillance, 2000-2007. *MMWR Surveill Summ* 2008;57:1-28.
- [11] Wang L, Pinkerton KE. Detrimental effects of tobacco smoke exposure during development on postnatal lung function and asthma. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2008;84:54-60.
- [12] Berlin I, Heilbronner C, Georgieff S, Meier C, Spreux-Varoquaux O. Newborns' cord blood plasma cotinine concentrations are similar to that of their delivering smoking mothers. *Drug Alcohol Depend* 2010;107:250-2.
- [13] Hylkema MN, Blacquièrre MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:660-2.
- [14] McGrath-Morrow S, Rangasamy T, Cho C, Sussan T, Neptune E, Wise R, Tuder RM, Biswal S. Impaired lung homeostasis in neonatal mice exposed to cigarette smoke. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2008;38:393-400.
- [15] Blacquièrre MJ, Timens W, Melgert BN, Geerlings M, Postma DS, Hylkema MN. Maternal smoking during pregnancy induces airway remodelling in mice offspring. *Eur Respir J* 2009 May;33:1133-40.
- [16] Wongtrakool C, Roser-Page S, Rivera HN, Roman J. Nicotine alters lung branching morphogenesis through the alpha7 nicotinic acetylcholine receptor. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007;293:L611-8.
- [17] Sekhon HS, Jia Y, Raab R, Kuryatov A, Pankow JF, Whitsett JA, Lindstrom J, Spindel ER. Prenatal nicotine increases pulmonary alpha7 nicotinic receptor expression and alters fetal lung development in monkeys. *J Clin Invest* 1999;103:637-47.
- [18] Chan-Yeung M, Dimich-Ward H. Respiratory health effects of exposure to environmental tobacco smoke. *Respirology* 2003; 8:131-9.
- [19] Gilliland FD, Berhane K, McConnell R, Gauderman WJ, Vora H, Rappaport EB, Avol E, Peters JM. Maternal smoking during pregnancy, environmental tobacco smoke exposure and childhood lung function. *Thorax* 2000;55:271-6.
- [20] Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger MA, Antova T, Gehring U, Hrubá F, Pattenden S, Rudnai P, Slachtova

H, Zlotowska R, Fletcher T. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1255-63.

[21] Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, Depner M, von Berg A, Bufe A, Rietschel E, Heinzmann A, Simma B, Frischer T, Willis-Owen SA, Wong KC, Illig T, Vogelberg C, Weiland SK, von Mutius E, Abecasis GR, Farrall M, Gut IG, Lathrop GM, Cookson WO. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007;448:470-3.

[22] Bouzigon E, Corda E, Aschard H, Dizier MH, Boland A, Bousquet J, Chateigner N, Gormand F, Just J, Le Moual N, Scheinmann P, Siroux V, Vervloet D, Zelenika D, Pin I, Kauffmann F, Lathrop M, Demenais F. Effect of 17q21 variants and smoking exposure in early-onset asthma. *N Engl J Med* 2008;359:1985-94.

[23] Murdzoska J, Devadason SG, Khoo SK, Landau LI, Young S, Goldblatt J, Zhang G, Le Souëf PN, Hayden CM. In utero smoke exposure and role of maternal and infant glutathione S-transferase genes on airway responsiveness and lung function in infancy. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:64-71.

[24] Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7.

[25] Li YF, Langholz B, Salam MT, Gilliland FD. Maternal and grandmaternal smoking patterns are associated with early childhood asthma. *Chest* 2005;127:1232-41.

[26] Xepapadaki P, Manios Y, Liarigkiovinos T, Grammatikaki E, Douladiris N, Kortsalioudaki C, Papadopoulos NG. Association of passive exposure of pregnant women to environmental tobacco smoke with asthma symptoms in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:423-9.

[27] Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking .5. Parental smoking and allergic sensitisation in children. *Thorax* 1998; 53:117-23

[28] Hylkema MN, Blacquièrre MJ. Intrauterine effects of maternal smoking on sensitization, asthma, and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6:660-2.

[29] Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, Wahn U, Willich SN, Kulig M. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy* 2009;64:445-51.

[30] Lannerö E, Wickman M, van Hage M, Bergström A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.

[31] Bradley JP, Bacharier LB, Bonfiglio J, Schechtman KB, Strunk R, Storch G, Castro M. Severity of respiratory syncytial virus bronchiolitis is affected by cigarette smoke exposure and atopy. *Pediatrics* 2005;115:e7-14.

[32] Lanari M, Giovannini M, Giuffrè L, Marini A, Rondini G, Rossi GA, Merolla R, Zuccotti GV, Salvioli GP, Investigators R.A.D.A.R. Study Group. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33:458-65.

[33] Gürkan F, Kiral A, Dagli E, Karakoç F. The effect of passive smoking on the development of respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Eur J Epidemiol* 2000;16:465-8.

[34] Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 1. Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. *Thorax* 1997;52:905-14.

[35] Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. 4. Parental smoking, middle ear disease and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998;53:50-6.

[36] Stathis SL, O'Callaghan DM, Williams GM, Najman JM, Andersen MJ, Bor W. Maternal cigarette smoking during pregnancy is an independent predictor for symptoms of middle ear disease at five years' postdelivery. *Pediatrics* 1999;104:e16.

[37] Häberg SE, Bentald YE, London SJ, Kvaerner KJ, Nystad W, Nafstad P. Prenatal and postnatal parental smoking and acute otitis media in early childhood. *Acta Paediatr* 2010;99:99-105.

[38] Anderson HR, Cook DG. Passive smoking and sudden infant death syndrome: review of the epidemiological evidence. *Thorax* 1997;52:1003-9.

[39] Polanska K, Hanke W, Ronchetti R, van den Hazel P, Zuurbier M, Koppe JG, Bartonova A. Environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Acta Paediatr Suppl* 2006;95:86-92.

[40] Adgent MA. Environmental tobacco smoke and sudden infant death syndrome: a review. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2006;77:69-85.

[41] Ostfeld BM, Esposito L, Perl H, Hegyi T. Concurrent risks in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 2010;125:447-53.

[42] Kinney HC, Thach BT. The sudden infant death syndrome. *N Engl J Med* 2009; 20(361):795-805.

[43] Richardson HL, Walker AM, Horne RS. Maternal smoking impairs arousal patterns in sleeping infants. *Sleep* 2009;32:515-21.

[44] Horne RS, Ferens D, Watts AM, Vitkovic J, Lacey B, Andrew S, Cranage SM, Chau B, Greaves R, Adamson TM. Effects of maternal tobacco smoking, sleeping position, and sleep state on arousal in healthy term infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;87:F100-5.

[45] Duncan JR, Randall LL, Belliveau RA, Trachtenberg FL, Randall B, Habbe D, Mandell F, Welty TK, Iyasu S, Kinney HC. The effect of maternal smoking and drinking during pregnancy upon (3)H-nicotine receptor brainstem binding in infants dying of the sudden infant death syndrome: initial observations in a high risk population. *Brain Pathol* 2008;18:21-31.

[46] Campos M, Bravo E, Eugenin J. Respiratory dysfunctions induced by prenatal nicotine exposure. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009;36:1205-17.