L’exposition au tabagisme avant la naissance : effets sur la progéniture

Marie D. Cornelius, Ph.D., Natacha De Genna, Ph.D.

University of Pittsburgh School of Medicine, États-Unis

Juillet 2011

Introduction

Plus de 20 % des adultes nord-américains et canadiens fument malgré le fait que le tabagisme soit la principale cause évitable de morbidité et de mortalité.[1,2] Le tabac est également la substance la plus fréquemment consommée au cours de la grossesse[3] : 13,8 % des femmes enceintes fument aux États-Unis[4] et ce taux est de 10,5 % au Canada,[5] de sorte que plus de 600 000 naissances vivantes par année sont touchées.

Sujet et contexte de la recherche

La littérature scientifique regorge de résultats sur les effets adverses de l’exposition prénatale au tabagisme (EPT) sur la progéniture. Des améliorations méthodologiques ont eu lieu dans les études plus récentes, avec l’utilisation de devis prospectifs et de mesures biologiques et un contrôle statistique des facteurs confusionnels. Dans plusieurs de ces études, les auteurs ont aussi utilisé des mesures plus sophistiquées telles que des *batteries de tests neurocomportementaux*, des *techniques de neuro-imagerie* et l’évaluation de la *variabilité*

©2011-2026 ABILIO | TABAC ET GROSSESSE

génotypique. Ce bref résumé mettra l'accent sur les études publiées depuis le rapport précédent de Peter Fried sur ce thème.[6]

Résultats récents de la recherche

Les résultats sont clairs en ce qui concerne les effets causaux de l'EPT sur la morbidité et la mortalité néonatales.[7] Les effets de l'EPT sur le comportement et le système nerveux ont fait l'objet de plusieurs études pédiatriques récentes. Il existe des associations entre l'ETP et l'irritabilité, l'inattention, une réponse plus faible aux stimuli auditifs inanimés,[8] une *hypertonicité accrue*[9] et un tempérament plus problématique chez les nourrissons.[10] Key et al.[11] ont découvert que les nourrissons touchés par l'EPT discriminaient moins de syllabes et les traitaient plus lentement que les nourrissons non exposés. De façon similaire, Golub et ses collègues[12] ont démontré que les primates non humains exposés au tabagisme prénatal montraient moins de préférence envers la nouveauté lors de tâches de reconnaissance visuelle.

Les études qui portent sur ses effets pendant l'enfance continuent de montrer que l'EPT prédit de façon systématique un taux plus élevé de problèmes tels que des retards de langage chez les enfants d'âge préscolaire,[13] des problèmes de comportement externalisés et internalisés comme l'extraversion exagérée ou le retrait chez les enfants âgés de deux ans,[14] l'agressivité chez les enfants âgés de 17 à 42 mois[15] et un comportement externalisé dans la petite enfance, persistant jusqu'à l'âge de 18 ans.[16] Des auteurs ont aussi considéré les effets de l'exposition au tabagisme à la fois avant et après la naissance et ont démontré un effet indépendant de l'EPT sur les problèmes de comportement des enfants à l'âge de 6[17] et de 10 ans.[18,19] Dans une étude multinationale de grande envergure, Brion et al.[2] ont rapporté une relation directe entre l'EPT et les problèmes de conduite et d'externalisation de la progéniture. Dans un échantillon clinique d'enfants affectés par un TDAH, les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et de trouble des conduites étaient significativement plus nombreux chez ceux qui avaient été exposés au tabagisme avant leur naissance.[21] D'autres auteurs ont découvert une relation entre l'EPT et les symptômes de trouble des conduites.[22,23] Murray et ses collègues[23] ont montré que cette relation observée pendant l'enfance s'est prolongée à des comportements criminels quand les enfants ont atteint l'âge de 30-34 ans. L'EPT a également des effets à long terme sur la santé physique de la progéniture. Johansson et al.[24] ont découvert que des effets (respiration sifflante, difficultés avec le sommeil, pleurs excessifs et utilisation de bronchodilatateurs) apparaissaient à différents moments chez les enfants, selon que l'exposition au tabagisme ait eu lieu seulement avant la naissance, seulement après ou les deux. Gilman et al.[25] ont examiné plus de 52 000 enfants de la

naissance à l'âge de 7 ans et ont découvert que l'EPT est associé au petit poids de naissance et à une probabilité accrue de faire de l'embonpoint. Dans deux méta-analyses,[26,27] l'EPT a été significativement liée à l'obésité et au surpoids, respectivement. Rooney et al.[28] ont également découvert, avec une cohorte de naissance, que l'EPT était un prédicteur significatif d'obésité durant l'adolescence et l'âge adulte.

Les études récentes examinant les effets de l'EPT sur le risque que les enfants deviennent eux-mêmes fumeurs ont répliqué et approfondi les recherches publiées précédemment. Menezes et al.[29] ont mis cette relation en évidence au début de l'adolescence. Agrawal et ses collègues[30] ont démontré des associations entre l'EPT et des âges plus précoces d'initiation au tabagisme et de consommation régulière de tabac. O'Callaghan et ses collègues[31] ont rapporté une relation avec la dépendance à la nicotine chez de jeunes adultes. Lotfipour et ses collègues[32] ont rapporté un effet interactif entre l'exposition au tabagisme in utero et un *polymorphisme* du récepteur *nicotinique de l'acétylcholine* qui influe sur la consommation de tabac et d'autres drogues. En soulignant ces résultats dans un modèle animal, Slotkin et al.[33] ont noté que l'exposition à la nicotine avant la naissance ou à l'adolescence a donné lieu à des changements permanents de la fonction synaptique; ils ont aussi noté que l'exposition prénatale a sensibilisé les femelles aux effets subséquents de la nicotine.

Avec le développement de techniques de cartographie génétique plus rapides, plus d'études ont incorporé des analyses génétiques dans leur devis, en documentant les effets interactifs de l'EPT et d'une prédisposition génétique sur l'évolution des enfants touchés. Les auteurs de l'une de ces études ont découvert une réponse atténuée à la nouveauté chez les enfants touchés par l'EPT qui ont une variabilité génétique au niveau du gène *DRD2*.[34] Dans une autre étude,[35] les garçons de 15 ans touchés par l'EPT qui étaient *homozygotes* pour le gène du transporteur de la dopamine DAT1 présentaient des taux d'hyperactivité et d'impulsivité plus élevés que ceux de tous les autres groupes.

De façon similaire, Neuman[36] a découvert que le risque de recevoir un diagnostic de trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) selon le *DSM-IV* était 2,9 fois plus élevé chez les jumeaux possédant l'*allèle DAT1*, 2,6 fois plus élevé chez ceux qui possédaient l'allèle *DRD4* à sept répétitions et 9,0 fois plus élevé chez les enfants touchés par l'EPT qui possédaient les deux allèles. Wakschlag et ses collègues[37] ont testé les effets d'un polymorphisme de l'enzyme *monoamine oxydase* (MAOA) et de l'EPT sur le comportement antisocial d'adolescents et ont démontré que le *génotype MAOA*, l'EPT et le sexe interagissent pour prédire le

comportement antisocial des enfants de sexe masculin exposés au tabagisme prénatal.

Des études par imagerie cérébrale ont également fait progresser nos connaissances au sujet des mécanismes qui pourraient expliquer les effets de l'EPT. Rivkin[38] a examiné le volume du cerveau dans une étude d'*imagerie par résonance magnétique (IRM)* menée chez des enfants âgés de 10 à 14 ans. L'EPT était associée à une réduction significative du volume de matière grise corticale, du volume total de *parenchyme* cortical et du périmètre crânien. Dans une autre étude par IRM, Toro et al.[39] ont découvert que les cortex orbitofrontal, médiofrontal et *parahippocampique* étaient plus minces chez les adolescents qui avaient subi l'EPT. Jacobsen et al.[40] ont utilisé l'IRM et l'*imagerie du tenseur de diffusion (ITD)* pour examiner les effets de l'exposition au tabagisme avant la naissance et pendant l'adolescence sur la structure de la matière blanche du cerveau. Ils ont découvert que la microstructure de la matière blanche et le traitement des informations auditives étaient tous deux affectés, ce qui indique que la perturbation des *fibres auditives* efférentes induite par la nicotine peut mener à une réduction de l'efficacité du traitement des informations auditives. Dans une autre étude de Jacobsen et de ses collègues,[41] l'utilisation de l'*IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle)* a permis de montrer que l'EPT et l'exposition pendant l'adolescence exerçaient des effets délétères, liés au sexe, sur l'attention auditive et visuelle.

Lacunes de la recherche

Malgré le nombre croissant d'études qui lient l'EPT à des problèmes chez la progéniture, plusieurs études récentes n'ont pas trouvé d'associations significatives.[42,43,44,45,46] Il importe donc de considérer les autres facteurs qui pourraient expliquer la variation dans l'évolution des enfants, dont plusieurs, comme un faible revenu et un niveau d'éducation peu élevé, sont aussi liés au tabagisme prénatal. Plusieurs revues ont présenté une synthèse des effets de l'EPT,[47,48,49] certaines incluant des données non-humaines.[50,51,52] Une revue récente[53] des conséquences à long terme de l'exposition fœtale et néonatale à la nicotine soulève des préoccupations quant à l'innocuité et l'utilité d'une thérapie de remplacement de la nicotine au cours de la grossesse. Les suggestions de ces articles synthèse pour combler les lacunes actuelles de la recherche sont : considérer de multiples facteurs pour expliquer la nature du trouble de l'attention avec hyperactivité et des problèmes comportementaux; parvenir à une estimation non biaisée de l'importance de l'association entre l'EPT et les conséquences observées; et concevoir des études plus complètes qui considéreraient l'interaction des gènes et de l'environnement.

Conclusions

La grande majorité des études récentes s'est appuyée sur les résultats empiriques des cinq dernières décennies concernant les multiples conséquences délétères du tabagisme prénatal sur les enfants, conséquences qu'il est possible de détecter chez les bébés et jusqu'à l'âge adulte. Toutefois, certaines de ces études ayant obtenu des résultats négatifs, il importe de contrôler de façon adéquate les facteurs confusionnels potentiels qui peuvent aussi avoir un impact sur les résultats. Pour établir des liens de causalité, il est nécessaire de répliquer les résultats dans plusieurs études portant sur des populations d'intérêt variables. La difficulté à conclure à des effets de causalité est due en partie à l'incapacité de séparer les effets de l'EPT des effets d'autres facteurs confusionnels d'ordre environnemental ou génétique. De nouvelles recherches examinant la susceptibilité génétique laissent à penser que l'EPT pourrait interagir avec les gènes pour produire des conséquences. Des modèles animaux étayent par ailleurs un lien entre l'EPT et les conséquences observées en appuyant la plausibilité biologique de telles relations. Des techniques d'imagerie permettent de voir les effets de l'exposition au tabac sur les structures et le fonctionnement du cerveau. Même si nous ne comprenons pas encore complètement les mécanismes par lesquels l'EPT a des effets sur le cerveau en développement, la recherche plus récente nous apprend que ces mécanismes sont multifactoriels, impliquant des effets biologiques, une prédisposition génétique et des facteurs environnementaux.

Implications pour les parents, les services et les politiques

Depuis 1957, une surabondance d'études a mis en cause l'EPT dans les multiples conséquences indésirables observées chez la progéniture, de leur naissance à l'âge adulte.[54] Il est encourageant de constater que les taux de tabagisme pendant la grossesse ont diminué au cours de la dernière décennie. Toutefois, la prévalence de l'EPT est encore trop élevée, en particulier dans certains groupes de femmes, comme les adolescentes et les femmes dont la situation économique est précaire, au sein desquels le risque de problèmes pour le fœtus est déjà plus élevé. Il est nécessaire de continuer à soutenir les efforts de santé publique qui se sont révélés efficaces en matière de réduction du tabagisme. La vulnérabilité à la nicotine des individus qui y ont été exposés in utero ayant été démontrée, cesser l'EPT ne préviendra pas seulement les effets neurotoxicologiques du tabac chez la progéniture immédiate, mais préviendra aussi la poursuite de l'EPT dans les générations suivantes. Il est maintenant démontré que le fait de prévenir l'EPT peut aider à prévenir que les enfants commencent à fumer lorsqu'ils seront adolescents. Il est clair, en se basant sur nos connaissances actuelles, que les femmes enceintes ou susceptibles de devenir enceintes doivent s'abstenir de fumer et éviter d'être exposées à la nicotine.

Références

1. Centers for Disease Control and Prevention. Vital Signs: Current cigarette smoking among adults aged ≥ 18 years – United States, 2009. *MMWR*. 2010;59(35):1135-1140.
2. Statistics Canada. Smoking, 2009: Canadian Community Health Survey. Health Fact Sheets, Aug 16, 2010.
3. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Smoking during pregnancy – United States, 1990-2002. *MMWR*. 2004;53,911-915.
4. Tong V, Jones J, Dietz P, D'Angelo D, Bombard J. Trends in smoking before, during, and after pregnancy-Pregnancy risk assessment monitoring system (PRAMS), United States, 31 Sites, 2000-2005. *MMWR* Surveill Summ. 2009;58(SS04):1-29.
5. Al Sa-hab B, Saqib M, Hauser G, Tamim H. Prevalence of smoking during pregnancy and associated risk factors among Canadian women: a national survey. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10:1-9.
6. Fried P. Tobacco consumption during pregnancy and its impact on child development. In: Tremblay RE, Barr RG, Peters RDeV, eds. *Encyclopedia on Early Childhood Development* [online]. Montreal, Quebec: Centre of Excellence for Early Childhood Development; 2002:1-5. Available at: http://www.child-encyclopedia.com/documents/FriedANGxp.pdf. Accessed March 14, 2011.
7. Dietz P, England L, Shapiro-Mendoza C, Tong V, Farr S, Callaghan W. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in the U.S. Am J Prev Med. 2010;39:45-52.
8. Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Seguin J, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking interacts with a polymorphism in the α6 nicotinic acetylcholine receptor gene to influence drug use and striatum volume in adolescence. *Mol Psychiatry*. 2010;15:6-8; doi: 10.1038/mp.2009.63.
9. Stroud L, Paster R, Goodwin M, Shenassa E, Buka S, Niaura R, Rosenblith J, Lipsitt L. Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: A large-scale community study. *Pediatrics* 2009;23:e842 - e848.
10. Pickett K, Wood C, Adamson J, DeSouza L, Wakschlag L. Meaningful differences in maternal smoking behaviour during pregnancy: Implications for infant behavioural vulnerability. *J Epidemiol Community Health*. 2008;62:318-324.
11. Key A, Ferguson M, Mofese D, Peach K, Lehman C, Molfese V. Smoking during pregnancy affects speech-processing ability in newborn infants. *Environ Health Perspect*. 2007;115(4):623-629.
12. Golub M, Slotkin T, Tarantal A, Pinkerton K. Visual recognition memory and auditory brainstem response in infant rhesus monkeys exposed perinatally to environmental tobacco smoke. *Brain Res*. 2007;1151:102-106.
13. Lewis B, Kirchner H, Short E et al. Prenatal cocaine and tobacco effects on children's language trajectories. *Pediatrics* 2007;120:e78-e85.
14. Carter S, Paterson J, Gao W, Iusitini L. Maternal smoking during pregnancy and behaviour problems in a birth cohort of 2-year-old Pacific children in New Zealand. *Early Hum Dev*. 2008;84:59-66.
15. Huijbregts S, Seguin J, Zoccolillo M, Boivin M, Tremblay R. Role of maternal prenatal smoking, parental antisocial behavior and early childhood physical aggression. *Dev Psychopathol*. 2008;20:437-453.
16. Ashford J, van Lier P, Timmermans M, Cuijpers P, Koot H. Prenatal smoking and internalizing and externalizing problems in children studied from childhood to late adolescence. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008;47:779-787.
17. Cornelius M, Goldschmidt L, De Genna N, Day N. Smoking during teenage pregnancies: Effects on Behavioral problems in offspring. *Nicotine Tob Res*. 2007;9:739-750.
18. Cornelius M, De Genna N, Leech S, Willford J. Effects of prenatal tobacco exposure on neurobehavioral outcomes of 10-year-old children of teenage mothers. *Neurotoxicol Teratol*. 2011;33:137-144. NIHMS234727; PMCID: NTT6178.
19. Ruckinger S, Rzehak P, Chen C, Sausenthaler S, Koetzko S, Bauer C, Hoffmann U, Kramer U, Berdel D, von Berg A, Bayer O, Wichmann H, von Kries R, Heinrich J. Prenatal and postnatal tobacco exposure and behavioral problems in 10-year-old

children: Results from the GINI-plus Prospective birth cohort study. *Environ Health Perspect.* 2010;118:150-154.

20. Brion M, Victora C, Matijasevich A, Horta B, Anselmi L, Menezes A, Lawlor D, Smith G. Maternal smoking and child psychological problems: disentangling causal and noncausal effects. *Pediatrics* 2010;126:e57–e65.
21. Langley K, Holmans P, Van den Bree M, Thapar A. Effects of low birthweight, maternal smoking during pregnancy and social class on the phenotypic manifestations of Attention Deficit Hyperactivity Disorder and associated antisocial behaviour: Investigation in a clinical sample. *BMC Psychiatry* 2007;7:e26.
22. Gatzke-Kopp L, Beauchaine T. Direct and passive prenatal nicotine exposure and the development of externalizing psychopathology. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2007;38:255-269.
23. Murray J, Irving B, Farrington D, Colman I, Bloxsom C. Very early predictors of conduct problems and crime: results from a national cohort study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2010;51:1198-1207.
24. Johansson A, Ludvigsson J, Hermansson G. Adverse health effects related to tobacco smoke exposure in a cohort of three-year-olds. *Acta Paediatr.* 2008;97:354-357.
25. Gilman S, Gardener H, Buka S. Maternal smoking during pregnancy and children's cognitive and physical development: A causal risk factor? *Am J Epidemiol.* 2008;168:522-531.
26. Ino T. Maternal smoking during pregnancy and offspring obesity: Meta-analysis. *Pediatri Int.* 2010;52:94-99.
27. Oken E, Levitan E, Gillman M. Maternal smoking during pregnancy and child overweight: Systematic review and meta-analysis. *Int J Obest (Lond).* 2008;32:201-210.
28. Rooney B, Mathiason M, Schauberger C. Predictors of obesity in childhood, adolescence, and adulthood in a birth cohort. *Matern Child Health J.* 2010 DOI 10.1007/s10995-010-0689-1.
29. Menezes A, Goncalves H, Anselmi L, Hallal P, Araujo C. Smoking in early adolescence: Evidence from the 1993 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *J Adolesc Health.* 2006;39:669-677.
30. Agrawal A, Scherrer J, Grant J, Sartor C, Pergadia M, Duncan A, Madden P, Haber J, Jacob T, Bucholz K, Xian H. The effects of maternal smoking during pregnancy on offspring outcomes. *Prev Med.* 2010;50:13-18.
31. O'Callaghan F, Mamun A, O'Callaghan M, Alati R, Najman J, Williams G, Bor W. Maternal smoking during pregnancy predicts nicotine disorder (dependence or withdrawal) in young adults – a birth cohort study. *Aust N Z J Public Health.* 2009;33:371-377.
32. Lotfipour S, Leonard G, Perron M, Pike B, Richer L, Seguin J, Toro R, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking interacts with a polymorphism in the α6 nicotinic acetylcholine receptor gene to influence drug use and striatum volume in adolescence. *Mol Psychiatry.* 2010;15:6-8; doi: 10.1038/mp.2009.63.
33. Slotkin T, MacKillop E, Rudder C, Ryde I, Tate C, Seidler F. Permanent, sex-selective effects of prenatal or adolescent nicotine, exposure, separately or sequentially in rat brain regions: indices of cholinergic and serotonergic synaptic function, cell signaling and neural cell number and size at six months of age. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:1082-1097.
34. Wiebe S, Espy K, Stopp C. Respass J, Stewart P, Jameson T, Gilbert D, Huggenvic J. Gene-environment interactions across development: Exploring DRD2 genotype and prenatal smoking effects on self-regulation. *Dev Psychol.* 2009;45:31-44.
35. Becker K, El-Faddagh M, Schmidt M, Esser G, Laucht M. Interaction of dopamine transporter genotype with prenatal smoke exposure on ADHD symptoms. *J Pediatr.* 2008;152:263-269.
36. Neuman R, Lobos E, Reich W, Henderson C, Sun L, Todd R. Prenatal smoking exposure and dopaminergic genotypes interact to cause a severe ADHD subtype. *Biol Psychiat.* 2007;61:1320-1328.
37. Wakschlag L, Kistner E, Pine D, Biesecker G, Pickett K, Skol A, Dukic V, Blair R, Leventhal B, Cox N, Burns J, Kasza K, Wright R, Cook E. Interaction of prenatal exposure to cigarettes and MAOA genotype in pathways to youth antisocial

behavior. *Mol Psychiatry.* 2010;15:928-937.

38. Rivkin M, Davis P, Lemaster J, Cabral H, Warfield S, Mulkern R, Robson C, Rose-Jacobs R, Frank D. Volumetric MRI study of brain in children with intrauterine exposure to cocaine, alcohol, tobacco, and marijuana. *Pediatrics*. 2008;121:741-750.
39. Toro R, Leonard G, Lerner J, Lerner R, Perron M, Pike G, Richer L, Veillette S, Pausova Z, Paus T. Prenatal exposure to maternal cigarette smoking and the adolescent cerebral cortex. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1019-1027.
40. Jacobsen L, Picciotto M, Heath C, Frost S, Tsou K, Dwan R, Constable R, Mencl W. Prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke modulates the development of white matter microstructure. *J Neurosci.* 2007;27(49):13491-13498.
41. Jacobsen L, Slotkin T, Menci E, Frost S, Pugh K. Gender-specific effects of prenatal and adolescent exposure to tobacco smoke on auditory and visual attention. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:2453-2464.
42. Ball S, Gilman S, Mick E, Fitzmaurice, Ganz M, Seidman L, Buka S. Revisiting the association between maternal smoking during pregnancy and ADHD. *J Psychiatr Res.* 2010;22:1058-1062.
43. Boutwell B, Beaver K. Maternal cigarette smoking during pregnancy and offspring externalizing behavioral problems: a propensity score matching analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2010;7:146-163.
44. D'Onofrio B, Van Hulle C, Waldman I, Rodgers, Harden K, Rathouz P, Lahey B. Smoking during pregnancy and offspring externalizing problems: An exploration of genetic and environmental confounds. *Dev Psychopathol.* 2008;20:139-164.
45. Lavigne J, Hopkins J, Gouze K, Bryant F, LeBailly S, Binns H, Lavigne P. Is smoking during pregnancy a risk factor for psychopathology in young children? A methodological caveat and report on preschoolers. *J Pediatr Psychol. Advance Access* 2010 DOI:10.1093/jpepsy/jsqo44.
46. Roza S, Verhulst F, Jaddoe V, Steegers E, Mackenbach J, Hofman A, Tiemeier H. Maternal smoking during pregnancy and child behaviour problems: the Generation R study. *Int J Epidemiol.* 2008;1-10.
47. Button T, Maughan B, McGuffin P. The relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring. *Early Hum Dev.* 2007;83(11):727-732.
48. Cornelius M, Day N. Developmental consequences of prenatal tobacco exposure. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22:121-125.
49. Pickett K, Wakschlag L. The short-term and long-term developmental consequences of maternal smoking during pregnancy. In: Preece P, Riley E, eds. *Drugs in Pregnancy: The Price for the Child: Exposure to Fetal Teratogens and Long Term Neurodevelopmental Outcomes*. London: Mac Keith Press; (In press).
50. Knopik V. Maternal smoking during pregnancy and child outcomes: real or spurious effects. *Dev Neuropsychol.* 2009;34:1-36.
51. Shea A & Steiner M. Cigarette smoking during pregnancy. *Nicotine Tob Res.* 2008;10(2):267-278.
52. Slotkin T. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol.* 2008;20:1-19.
53. Bruin J, Gerstein H, Holloway A. Long-term consequences of fetal and neonatal nicotine exposure: A critical review. Toxicol Sci. 2010;116:364-374.
54. Simpson W. A preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1957;73:808-815.