[Archived] L'impact du tabagisme pendant la grossesse sur le développement de l'enfant : Commentaires sur les textes de Brennan, Fergusson et Fried

Marie D. Cornelius, Ph.D.

University of Pittsburgh, School of Medicine, États-Unis

Mai 2003

Introduction

Le docteur Brennan a fort bien fait ressortir les liens établis dans les études scientifiques entre l'exposition

prénatale au tabac et les problèmes de comportement chez les enfants. Les docteurs Fergusson et Fried sont allés plus loin, en étendant le champ des effets négatifs à la croissance et aux

fonctions exécutives. Ces trois excellentes analyses de la documentation montrent qu'un nombre croissant d'études établissent systématiquement des liens entre l'exposition du fœtus au tabac et certaines incidences sur le développement de l'enfant. Ces résultats sont lourds de conséquences pour la santé publique, car environ 12 % des femmes enceintes aux États-Unis fument pendant la grossesse selon les données d'acte de naissance, et des taux plus élevés se dégagent des données d'enquête.[1] Les taux de tabagisme sont encore plus élevés chez les femmes plus jeunes et les femmes de statut socio-économique plus faible, dont les enfants peuvent être plus vulnérables que d'autres à des problèmes de développement.[1-3]

Contexte des études

Brennan, Fergusson et Fried

A. Convergence des résultats

1. *Données irréfutables* : l'exposition prénatale au tabac a un effet causal sur les retards de croissance intrautérine et conduit donc à un poids plus faible à la naissance.[1,4-6]

2. *Données convaincantes et concordantes* : l'exposition prénatale à la fumée de tabac a été maintes et maintes fois associée à des problèmes comportementaux chez les enfants, dont les problèmes d'externalisation, d'agression physique, le trouble de la conduite, l'hyperactivité et le criminalité.[7-15]

3. *Données suggestives* : il semble y avoir un rattrapage par rapport aux retards de croissance observés à la naissance, et dans plusieurs études, les enfants ont eu tendance à peser plus ou à avoir un pli cutané plus épais.[16-18] L'exposition prénatale à la fumée de tabac a été associée à des capacités cognitives réduites et des fonctions exécutives limitées en matière d'intelligence verbale,[19] d'apprentissage et de mémoire verbaux[20] et de traitement des informations auditives.[21]

B. Nécessité de poursuivre la recherche

Les docteurs Brennan, Fergusson et Fried ont décrit dans le détail plusieurs des problèmes méthodologiques qui continuent à entraver l'étude de la tératologie et qui devront être examinés de plus près dans les études à venir :

1. *Covariables du tabagisme maternel*

Les docteurs Brennan et Fried notent que de nombreuses variables de mode de vie sont liées au tabagisme maternel et doivent être mesurées pour qu'on puisse isoler statistiquement les effets du tabagisme en période prénatale des autres effets. Certaines études récentes y sont arrivées, même si aucune étude ne peut tenir compte de toutes les variables liées au milieu de vie ou au style de vie.

2. *Études de type prospectif*

Les progrès réalisés dans ce domaine dictent désormais que les études futures soient de nature prospective et que les mesures de l'exposition prénatale à la fumée de tabac commencent dès le début de la grossesse et se répètent tout au long de la gestation. Une telle approche réduira l'effet du biais de mémoire et permettra une évaluation trimestrielle des effets chez l'enfant.

3. *Amélioration des mesures de l'exposition*

Selon le docteur Brennan, le recours exclusif à l'auto-déclaration du tabagisme maternel engendre des données qui ne sont pas fiables (comme c'est le cas dans un grand nombre d'études). On pourrait obtenir des mesures plus exactes de l'exposition en ajoutant des mesures biologiques de l'exposition au tabac qui quantifient la concentration précise de la cotinine, un métabolite de la nicotine, dans les liquides corporels.[22] Toujours est-il qu'on peut difficilement se fier exclusivement aux mesures biologiques, car la période de détection de l'exposition est limitée.[23] Nous recommandons donc qu'on emploie à la fois des instruments de mesures auto-déclarées et des mesures biologiques dans les études futures.

4. *Compréhension des mécanismes étiologiques*

Les rapprochements entre l'exposition prénatale au tabac, le développement d'anomalies structurelles et fonctionnelles du système nerveux central (SNC) et la présence de dysfonctions cognitives et comportementales[7-21] sont biologiquement plausibles, mais on ignore encore la nature exacte du mécanisme sous-jacent à ces effets négatifs.

Les données de diverses études sur les animaux et les humains donnent à penser que la baisse des niveaux d'oxygène joue un rôle, en provoquant des déficiences neurocomportementales observées chez des enfants exposés à la fumée de tabac au stade prénatal. Deux agents présents dans la fumée de tabac - le monoxyde de carbone (CO) et la nicotine - réduisent les niveaux d'oxygène dans le

sang.[24-27] Des études sur des animaux ont montré que l'hypoxie fœtale est associée à des déficits d'apprentissage et de mémorisation, dont l'évitement actif,[28-30] de même qu'à des déficiences de la mémoire opérationnelle non spatiale.[31] Chez les humains, l'hypoxie chronique du fœtus est associée à des altérations du fonctionnement neurologique, comportemental et affectif.[32,33]

Par ailleurs, des récepteurs spécifiques de la nicotine ont été localisés dans le cerveau des fœtus.[34,35] Des études précliniques ont montré que la nicotine est un neurotératogène[26] qui provoque des anomalies dans le SNC des rats à des niveaux d'exposition qui correspondent à la consommation d'un paquet de cigarettes par jour chez une femme enceinte.[36] L'infusion de la nicotine chez les rates enceintes perturbe le processus normal de développement du cerveau du fœtus[37,38] et entraîne une hypoactivité à long terme ou une diminution de l'activité synaptique. L'exposition prénatale à la nicotine[39] peut affecter le système des neurotransmetteurs cholinergiques, entraînant des déficits d'apprentissage et de mémorisation[40-44] et des baisses de performance dans des tâches d'apprentissage dans des labyrinthes[45,46] bien qu'il y ait des raisons de penser que les systèmes de neurotransmetteurs qui participent à ces phénomènes sont multiples.[47] Ces effets au niveau du SNC peuvent expliquer certains des liens observés entre l'exposition prénatale à la fumée de tabac et des problèmes neuropsychologiques.[19-21]

5. *Mesures correctrices pour tenir compte d'éventuelles variables de confusion génétiques*

Les docteurs Fried et Fergusson abordent l'importante composante génétique, qu'on néglige souvent dans les études tératologiques, en posant la question à savoir si les mères qui fument pendant la grossesse ont plus de chances d'avoir et de transmettre des génotypes particuliers qui sont associés à des comportements d’externalisation ou à l'impulsivité. Lorsqu'on étudie les effets de l'exposition prénatale à la fumée de tabac chez leurs enfants, il est important que les mesures de l'agression, de l'hostilité et de l'impulsivité soient faites en collaboration avec les parents et soumises à un contrôle statistique.

C. Questions qui restent à étudier

1. *Y a-t-il une période critique pendant laquelle le système nerveux central est particulièrement vulnérable aux effets de l'exposition prénatale au tabac?*

D'après certaines études sur les tissus de cerveau de fœtus humains, les deuxième et troisième trimestres sont les périodes pendant lesquelles le SNC du fœtus est particulièrement sensible aux

effets tératogènes de la nicotine. C'est pendant ce temps que la densité des sites de fixation sur les récepteurs de la nicotine commence à augmenter de manière appréciable.[34,47] Des études antérieures sur le comportement indiquent que l'exposition pendant la seconde moitié de la grossesse peut être particulièrement nuisible, car on a observé des effets négatifs sur les capacités d'apprentissage verbal ainsi qu'une augmentation de la fréquence de réponses de persévération.[20] Dans d'autres études,[7,48] l'exposition au troisième trimestre prédisait le mieux les effets sur le comportement. D'autres chercheurs encore ont noté que lorsque les mères arrêtent de fumer pendant la grossesse, leurs enfants obtiennent des scores nettement plus élevés au chapitre du rendement cognitif que les enfants nés de mères qui ont fumé pendant toute la grossesse.[49] Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec une certaine circonspection. Le moment de l'exposition est une variable de confusion qui doit être distinguée des effets de la durée et de la dose; les femmes qui arrêtent de fumer plus tôt pendant la grossesse fument généralement moins que celles qui fument pendant les trois trimestres.

2. *Quelles sont les implications des effets de l'exposition à la fumée de tabac secondaire?*

Il existe un autre domaine d'étude qui a attiré moins d'attention, celui de l'exposition passive au tabac en période postnatale et en période prénatale.[50,51] Les femmes qui ne fument pas pendant la grossesse peuvent exposer leur fœtus en s'exposant passivement à la fumée d'autres fumeurs présents dans le ménage. Par ailleurs, les femmes qui arrêtent de fumer pendant la grossesse sont particulièrement vulnérables à la rechute dans le tabagisme après l'accouchement,[52-54] si bien que leurs enfants courent un plus grand risque d'être exposés à la fumée de tabac secondaire associée dans plusieurs études de situations prénatales et postnatales à des conséquences négatives pour le développement physique, cognitif, comportemental et neuropsychologique des enfants.[55-61] L'exposition postnatale à la fumée de tabac a également été mise au banc des accusés des facteurs d'accroissement du risque du syndrome de mort subite du nourrisson, de l'asthme, des problèmes respiratoires aigus et chroniques et de l'otite moyenne.[62-66]

3. *Les enfants qui ont été exposés à la fumée de tabac avant de naître sont-ils prédisposés à devenir des fumeurs?*

Selon certaines études récentes, les enfants qui ont été exposés au stade prénatal au tabac du fait que leur mère fumait sont plus disposés à devenir eux-mêmes fumeurs.[67-69] Ce lien est biologiquement plausible, comme le montre les études sur des animaux.[70-72] Cependant, il faut poursuivre la recherche dans ce domaine en tenant rigoureusement compte des facteurs

environnementaux et génétiques et en considérant les facteurs qui pourraient intervenir dans le processus, dont certains problèmes de comportement.[68]

Implications pour l'élaboration des politiques et la prestation des services

Pour établir un lien causal, on doit pouvoir reproduire un résultat donné dans des échantillons nombreux et variés et en proposer un mécanisme biologique plausible. Comme on le voit en lisant les trois excellentes analyses de Brennan, Fergusson et Fried, l'exposition prénatale à la fumée de tabac a été systématiquement liée à des effets négatifs sur la croissance néonatale et à des incidences à long terme sur la croissance, le comportement et les capacités cognitives.

L'épidémiologiste que je suis se rappelle les pratiques sanitaires de John Snow qui, pendant l'épidémie du choléra de 1853, a retiré la poignée de la pompe de la rue Broad à Londres après avoir observé que les gens qui buvaient l'eau de cette pompe avaient plus de chances de mourir du choléra.[73] Les interventions de Snow ont prévenu de nombreux décès, même si ce dernier ne connaissait rien à la microbiologie du choléra. Un des bienfaits de l'épidémiologie tient au fait qu'elle suggère des pratiques favorables à la santé avant que les mécanismes biologiques ne soient complètement élucidés. Les liens entre l’exposition prénatale à la fumée de tabac et la présence de dysfonctionnements comportementaux et cognitifs ont été systématiquement observés, et on commence peu à peu à comprendre l'étiologie de ces associations.

La grossesse est souvent considérée comme une occasion unique d'opérer des changements de comportement, puisque c'est alors qu'elles sont enceintes que les femmes ont plus tendance à arrêter de fumer, que ce soit spontanément[74,75] ou avec de l'aide[76,77] qu'à d'autres moments de leur vie. Cependant, comme beaucoup de femmes recommencent à fumer après l'accouchement,[52-54] les programmes doivent viser la désaccoutumance plutôt qu'un arrêt temporaire en période prénatale. En tant que professionnels en santé publique, nous sommes arrivés à un stade de développement de nos connaissances scientifiques qui nous autorise à envisager une approche de prévention primaire plus complète. Il nous incombe donc d'intervenir pour empêcher que nos jeunes commencent à fumer et pour déployer des programmes de désaccoutumance définitive ciblant les fumeuses sexuellement actives.

Références

1. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. *Women and Smoking: A Report of the Surgeon General*. Rockville, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2001.

2. Cornelius MD, Day NL, Richardson GA, Taylor PM. Epidemiology of Substance Abuse During Pregnancy. In: Ott PJ, Tarter RE, Ammerman RT, eds. *Sourcebook on Substance Abuse: Etiology, Epidemiology, Assessment and Treatment* Boston, MA: Allyn & Bacon; 1999:1-13.
3. Cornelius MD. Adolescent pregnancy and the complications of prenatal substance use. *Physical and Occupational Therapy in Pediatrics* 1996;16(1-2):111-123.
4. Simpson WJ. A preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1957;73(4):808-815.
5. Floyd RL, Rimer BK, Giovino GA, Mullen PD, Sullivan SE. A review of smoking in pregnancy: effects on pregnancy outcomes and cessation efforts. *Annual Review of Public Health* 1993;14:379-411.
6. Cornelius MD, Taylor PM, Geva D, Day NL. Prenatal tobacco and marijuana use among adolescents: effects on offspring gestational age, growth and morphology. *Pediatrics* 1995;95(5):738-743.
7. Day NL, Richardson GA, Goldschmidt L, Cornelius MD.Effects of prenatal tobacco exposure on preschooler's behavior. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2000;21(3):180-188.
8. Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT. Maternal smoking before and after pregnancy: effects on behavioral outcomes in middle childhood. *Pediatrics* 1993;92(6):815-822.
9. Niaura R, Bock B, Lloyd EE, Brown R, Lipsitt LP, Buka SL. Maternal transmission of nicotine dependence: psychiatric, neurocognitive and prenatal factors. *American Journal on Addictions* 2001;10(1):16-29.
10. Weitzman M, Gortmaker S, Sobol A. Maternal smoking and behavior problems of children. *Pediatrics* 1992;90(3):342-349.
11. Milberger S, Biederman J, Faraone SV, Chen L, Jones J. Is maternal smoking during pregnancy a risk factor for attention deficit hyperactivity disorder in children? *American Journal of Psychiatry* 1996;153(9):1138-1142.
12. Wakschlag LS, Lahey BB, Loeber R, Green SM, Gordon RA, Leventhal BL. Maternal smoking during pregnancy and the risk of conduct disorder in boys. *Archives of General Psychiatry* 1997;54(7):670-676.
13. Weissman MM, Warner V, Wickramaratne PJ, Kandel DB. Maternal smoking during pregnancy and psychopathology in offspring followed to adulthood. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 1999;38(7):892-899.
14. Brennan PA, Grekin ER, Mednick SA. Maternal smoking during pregnancy and adult male criminal outcomes. *Archives of General Psychiatry* 1999;56(3):215-219.
15. Räsänen P, Hakko H, Isohanni M, Hodgins S, Järvelin MR, Tiihonen J. Maternal smoking during pregnancy and risk of criminal behavior among adult male offspring in the Northern Finland 1966 birth cohort. *American Journal of Psychiatry* 1999;156(6):857-862.
16. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Growth from birth to early adolescence in offspring prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1999;21(5):513-525.
17. Vik T, Jacobsen G, Vatten L, Bakketeig LS. Pre- and post-natal growth in children of women who smoked in pregnancy. *Early Human Development* 1996;45(3):245-255.
18. Cornelius MD, Goldschmidt L, Day NL, Larkby C. Alcohol, tobacco and marijuana use among pregnant teenagers: 6-year follow-up of offspring growth effects. *Neurotoxicology and Teratology* 2002;24(6):703-710.
19. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 9- to 12- year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1998;20(3):293-306.

20. Cornelius MD, Ryan CM, Day NL, Goldschmidt L, Willford JA. Prenatal tobacco effects on neuropsychological outcomes among preadolescents. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics* 2001;22(4):217-225.

21. Fried PA, Watkinson B, Siegel LS. Reading and language in 9- to 12-year olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicology and Teratology* 1997;19(3):171-183.

22. Benowitz NL, réd. *Nicotine Safety and Toxicity.* New York, NY: Oxford University Press; 1998.

23. Knight GJ, Palomaki GE, Lea DH, Haddow JE. Exposure to environmental tobacco smoke measured by cotinine 125I-radioimmunoassay. *Clinical Chemistry* 1989;35(6):1036-1039.

24. Olds D. Tobacco exposure and impaired development: a review of the evidence. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews* 1997;3(3):257-269.

25. Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Seminars in Perinatology* 1996;20(2):115-126.

26. Slotkin TA. Fetal nicotine or cocaine exposure: which one is worse? *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;285(3):931-945.

27. Salafia C, Shiverick K. Cigarette smoking and pregnancy, II: vascular effects. *Placenta* 1999;20(4):273-279.

28. De Salvia MA, Cagiano R, Carratù MR, Di Giovanni V, Trabace L, Cuomo V. Irreversible impairment of active avoidance behavior in rats prenatally exposed to mild concentrations of carbon monoxide. *Psychopharmacology* 1995;122(1):66-71.

29. Di Giovanni V, Cagiano R, De Salvia MA, Giustino A, Lacomba C, Renna G, Cuomo V. Neurobehavioral changes produced in rats by prenatal exposure to carbon monoxide. *Brain Research* 1993;616(1-2):126-131.

30. Mactutus CF, Fechter LD. Moderate prenatal carbon monoxide exposure produces persistent, and apparently permanent, memory deficits in rats. *Teratology* 1985;31(1):1-12.

31. Giustino A, Cagiano R, Carratù MR, Cassano T, Tattoli M, Cuomo V. Prenatal exposure to low concentrations of carbon monoxide alters habituation and non-spatial working memory in rat offspring. *Brain Research* 1999;844(1-2):201-205.

32. Seidman LJ, Buka SL, Goldstein JM, Horton NJ, Rieder RO, Tsuang MT. The relationship of prenatal and perinatal complications to cognitive functioning at age 7 in the New England Cohorts of the National Collaborative Perinatal Project. *Schizophrenia Bulletin* 2000;26(2):309-321.

33. Buka SL, Tsuang MT, Lipsitt LP. Pregnancy/delivery complications and psychiatric diagnosis: a prospective study. *Archives of General Psychiatry* 1993;50(2):151-156.

34. Cairns NJ, Wonnacott S. [3H](-)nicotine binding sites in fetal human brain. *Brain Research* 1988;475(1):1-7.

35. Slotkin TA, Orband-Miller L, Queen KL. Development of [3H]nicotine binding sites in brain regions of rats exposed to nicotine prenatally via maternal injections or infusions. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1987;242(1):232-237.

36. Murrin LC, Ferrer JR, Zeng WY, Haley NJ. Nicotine administration to rats: methodological considerations. *Life Sciences* 1987;40(17):1699-1708.

37. Roy TS, Andrews JE, Seidler FJ, Slotkin TA. Nicotine evokes cell death in embryonic rat brain during neurulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1998;287(3):1136-1144.

38. Navarro HA, Seidler FJ, Schwartz RD, Baker FE, Dobbins SS, Slotkin TA. Prenatal exposure to nicotine impairs nervous system development at a dose which does not affect viability or growth. *Brain Research Bulletin* 1989;23(3):187-192.

39. Zahalka EA, Seidler FJ, Lappi SE, McCook EC, Yanai J, Slotkin TA. Deficits in development of central cholinergic pathways caused by fetal nicotine exposure: differential effects on choline acetyltransferase activity and [3H]hemicholinium-3 binding. *Neurotoxicology and Teratology* 1992;14(6):375-382.

40. Muir JL. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*1997;56(4):687-696.

41. Steckler T, Sahgal A. The role of serotonergic-cholinergic interactions in the mediation of cognitive behaviour. *Behavioural Brain Research* 1995;67(2):165-199.

42. Levin ED, Simon BB. Nicotinic acetylcholine involvement in cognitive function in animals. *Psychopharmacology* 1998;138(3-4):217-230.

43. Aigner TG. Pharmacology of memory: cholinergic-glutaminergic interactions. *Current Opinion in Neurobiology* 1995;5(2):155-160.

44. Levin ED, Wilkerson A, Jones JP, Christopher NC, Briggs SJ. Prenatal nicotine effects on memory in rats: pharmacological and behavioral challenges. *Developmental Brain Research* 1996;97(2):207-215.

45. Yanai J, Pick CG, Rogel-Fuchs Y, Zahalka EA. Alterations in hippocampal cholinergic receptors and hippocampal behaviors after early exposure to nicotine. *Brain Research Bulletin* 1992;29(3-4):363-368.

46. Seidler FJ, Levin ED, Lappi SE, Slotkin TA. Fetal nicotine exposure ablates the ability of postnatal nicotine challenge to release norepinephrine from rat brain regions. *Developmental Brain Research* 1992;69(2):288-291.

47. Slotkin TA, McCook EC, Seidler FJ. Cryptic brain cell injury caused by fetal nicotine exposure is associated with persistent elevations of c-fos protooncogene expression. *Brain Research* 1997;750(1-2):180-188.

48. Leech SL, Richardson GA, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal substance exposure: effects on attention and impulsivity of 6-year-olds. *Neurotoxicology and Teratology* 1999;21(2):109-118.

49. Sexton M, Fox NL, Hebel JR. Prenatal exposure to tobacco, II: effects on cognitive functioning at age three. *International Journal of Epidemiology* 1990;19(1):72-77.

50. California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment. *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke: The Report of the California Environmental Protection Agency.* Bethesda, MD: US Dept of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute; 1999. *Smoking and Tobacco Control Monograph*; no. 10. NIH Publication No. 99-4645.

51. Cornelius MD, Goldschmidt L, Dempsey D. Environmental tobacco smoke exposure in low income six-year-olds: parent-report and urine cotinine measures. *Nicotine & Tobacco Research.* Sous presse.

52. Dolan-Mullen P, DiClemente CC, Velasquez MM, Timpson SC, Groff JY, Carbonari JP, Nicol L. Enhanced prenatal case management for low income smokers. *Tobacco Control* 2000;9(suppl 3):iii75-iii77.

53. Mullen PD, Quinn VP, Ershoff DH. Maintenance of nonsmoking postpartum by women who stopped smoking during pregnancy. *American Journal of Public Health* 1990;80(8):992-994.

54. McBride CM, Pirie PL, Curry SJ. Postpartum relapse to smoking: a prospective study. *Health Education Research* 1992;7(3):381-390.

55. Bauman KE, Flewelling RL, LaPrelle J. Parental cigarette smoking and cognitive performance of children. *Health Psychology* 1991;10(4):282-288.

56. Cornelius MD, Day NL. The effects of tobacco use during and after pregnancy on exposed children: relevance of findings for alcohol research *Alcohol Health and Research World* 2001;24(4):242-249.

57. Eskenazi B, Trupin LS. Passive and active maternal smoking during pregnancy, as measured by serum cotinine, and postnatal smoke exposure, II: effects on neurodevelopment at age 5 years. *American Journal of Epidemiology* 1995;142(suppl 9):S19-S29.

58. Fortier I, Marcoux S, Brisson J. Passive smoking during pregnancy and the risk of delivering a small-for-gestational-age infant. *American Journal of Epidemiology* 1994;139(3):294-301.

59. Mainous AG III, Hueston WJ. Passive smoke and low birth weight: evidence of a threshold effect. *Archives of Family Medicine* 1994;3(10):875-878.

60. Makin J, Fried PA, Watkinson B. A comparison of active and passive smoking during pregnancy: long-term effects. *Neurotoxicology and Teratology* 1991;13(1):5-12.

61. Martin TR, Bracken MB. Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *American Journal of Epidemiology* 1986;124(4):633-642.

62. Schoendorf KC, Kiely JL. Relationship of sudden infant death syndrome to maternal smoking during and after pregnancy. *Pediatrics* 1992;90(6):905-908.

63. Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN, Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ, Pulkkinen AJ, Haddow JE. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *New England Journal of Medicine* 1993;328(23):1665-1669.

64. Collet JP, Larson CP, Boivin JF, Suissa S, Pless IB. Parental smoking and risk of otitis media in pre-school children. *Canadian Journal of Public Health* 1995;86(4):269-273.

65. Cuijpers CEJ, Swaen GMH, Wesseling G, Sturmans F, Wouters EFM. Adverse effects of the indoor environment on respiratory health in primary school children. *Environmental Research* 1995;68(1):11-23.

66. Douglas RM, Woodward A, Miles H, Buetow S, Morris D. A prospective study of proneness to acute respiratory illness in the first two years of life. *International Journal of Epidemiology* 1994;23(4):818-826.

67. Kandel DB, Wu P, Davies M. Maternal smoking during pregnancy and smoking by adolescent daughters. *American Journal of Public Health* 1994;84(9):1407-1413.

68. Griesler PC, Kandel DB, Davies M. Maternal smoking in pregnancy, child behavior problems, and adolescent smoking. *Journal of Research on Adolescence* 1998;8(2):159-185.

69. Cornelius MD, Leech SL, Goldschmidt L, Day NL. Prenatal tobacco exposure: is it a risk factor for early tobacco experimentation? *Nicotine & Tobacco Research* 2000;2(1):45-52.

70. Miao H, Liu C, Bishop K, Gong ZH, Nordberg A, Zhang X. Nicotine exposure during a critical period of development leads to persistent changes in nicotinic acetylcholine receptors of adult rat brain. *Journal of Neurochemistry* 1998;70(2):752-762.

71. Nordberg A, Zhang X, Fredriksson A, Eriksson P. Neonatal nicotine exposure induces permanent changes in brain nicotinic receptors and behavior in adult mice. *Developmental Brain Research* 1991;63(1-2):201-207.

72. Slotkin TA, Lappi SE, Tayyeb MI, Seidler FJ. Chronic prenatal nicotine exposure sensitizes rat brain to acute postnatal nicotine challenge as assessed with ornithine decarboxylase. *Life Sciences* 1991;49(9):665-670.

73. Rosenberg CE. *The Cholera Years: the United States in 1832, 1849, and 1866.* Chicago: University of Chicago Press; 1962.

74. Fingerhut LA, Kleinman JC, Kendrick JS. Smoking before, during, and after pregnancy. *American Journal of Public Health* 1990;80(5):541-544.

75. Kendrick JS, Merritt RK. Women and smoking: an update for the 1990s. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;175(3 pt 1):528-535.

76. Lillington L, Royce J, Novak D, Rubalcaba M, Chlebowski R. Evaluation of a smoking cessation program for pregnant minority women. *Cancer Practice* 1995;3(3):157-163.

77. Hartmann KE, Thorp JM Jr, Pahel-Short L, Koch MA. A randomized controlled trial of smoking cessation intervention in pregnancy in an academic clinic. *Obstetrics and Gynecology* 1996;87(4):621-626.