

# Le tabac et l'enfant

J.C. DUBUS, V. MILLET, L. MELY

---

MOTS-CLÉS : Tabac – Enfant.

---

---

KEY-WORDS : Tobacco – Children.

---

## INTRODUCTION

Le tabagisme passif se définit comme l'exposition involontaire d'un non fumeur à la fumée de tabac [1]. Il est usuel de considérer que pour 3 cigarettes fumées par l'entourage l'enfant en fume l'équivalent d'une avec un risque réel de retentissement respiratoire pour une exposition de 3 cigarettes par jour [2]. Une enquête récente américaine [3] révèle que 43 p. cent des enfants âgés de 2 mois à 11 ans vivent avec au moins un parent fumeur faisant, ainsi, du tabagisme passif l'une des toutes premières causes de pollution domestique. L'enfant exposé au tabagisme passif est essentiellement soumis au courant accessoire correspondant au courant secondaire (fumée exhalée par le fumeur) et, pour 80 p. cent, au courant tertiaire (fumée se dégageant de la cigarette qui se consume). En dépit d'une exposition de quantité moindre et de qualité différente [1], les répercussions sur la santé sont réelles, d'autant plus sensibles que l'enfant est en bas âge, à proximité directe de la mère fumeuse [4].

## QUANTIFICATION DE L'EXPOSITION TABAGIQUE

L'exposition tabagique reste importante à préciser. Son évaluation basée sur des questionnaires adressés aux parents, est imprécise et le plus souvent inexacte, la vérité étant difficile à obtenir. De plus, la dichotomie grossière – fumer à la maison : oui ou non – ne permet pas d'avoir une réelle évaluation du problème. La nécessité de valider objectivement et quantitativement le degré d'exposition au tabagisme passif s'est donc progressivement fait ressentir. Différents constituants chimiques de la fumée de tabac comme le monoxyde de carbone, la nicotine, le thiocyanate ou le cyanide hydrogène ont été proposés [5]. La cotinine, principal métabolite de la nicotine, semble le plus intéressant de ces bio-marqueurs [6-8]. La cotinine a été retrouvée spécifique du tabac, sa demi-vie est longue (19 heures en moyenne), son excrétion est moins influencée par le pH urinaire que celle de la nicotine et sa mesure est aisée que ce soit dans l'urine ou encore dans

---

Service de Médecine Infantile, CHU Timone-Enfants, 264, rue Saint-Pierre, 13385 MARSEILLE Cedex 05.

Communication présentée à la 24<sup>e</sup> Journée parisienne d'Immunologie Allergologie Infantile, 16 novembre 1996.

Tirés à part : Dr J.C. Dubus.

DUBUS J.C., MILLET V., MELY L. – Le tabac et l'enfant. **Rev. fr. Allergol.**, 1997, **37** (7), 859-864.

le plasma, la salive, le liquide amniotique, le lait de mère, le méconium ou les cheveux [6, 9-11]. Une source alimentaire de cotinine est possible [5], mais influe peu sur les concentrations mesurées [3]. Le dosage s'effectue par mesure colorimétrique, radio-immunologique ou par chromatographie liquide de haute performance. Long et coûteux, ce dosage ne se conçoit que pour mieux objectiver le lien entre exposition tabagique involontaire et morbidité dans les études de population ou encore dans certaines situations cliniques particulièrement conflictuelles. Les valeurs sont usuellement exprimées en ng par mg de créatinine et une valeur inférieure à 100-150 ng/mg de créatinine est habituellement retenue pour définir un tabagisme passif [12-14].

### L'EXPOSITION TABAGIQUE IN UTERO

Les principaux méfaits de cette exposition in utero [15-23] sont présentés sur le tableau I. Le retentissement pondéral survient essentiellement pour un tabagisme actif entraînant un taux de cotinine urinaire maternel de plus de 14 mmol/l, soit 2 500 ng/mg de créatinine [24]. Les répercussions respiratoires sont objectivées par la mesure de la fonction respiratoire dans les premières semaines ou mois de vie [22, 23]. Celles-ci mettent en évidence une diminution de taille des voies aériennes, touchant principalement les filles. Physiologiquement, les garçons ont des voies aériennes plus étroites que les filles [25]. Le tabagisme in utero induirait, en fait, une sorte de masculinisation de l'arbre respiratoire féminin comme en témoignent les taux élevés de cortisol

et de déhydroépiandrosterone retrouvés dans le liquide amniotique des enfants exposés [26]. Le retentissement fonctionnel respiratoire constaté est, certes, en relation avec l'exposition tabagique, mais, la prédisposition familiale à « siffler » serait également un facteur de risque non négligeable. Enfin, il faut insister sur le fait que la nicotine passe dans le lait maternel et qu'un enfant exposé à un tabagisme maternel mais alimenté par biberons a des taux de cotinine urinaire moins importants que celui exposé et nourri au sein [27, 28]. L'allaitement par une mère fumeuse augmente le risque d'infection respiratoire chez l'enfant mais, si la durée de celui-ci dépasse 6 mois, un effet protecteur est retrouvé [29].

### TABAGISME PASSIF ET MALADIES RESPIRATOIRES

Outre l'irritation des yeux et des muqueuses respiratoires liée à l'acroléine et autres substances irritantes de la fumée de tabac, il est manifeste que le tabagisme passif est responsable de pathologies induites, d'autant plus évitables qu'elles sont, le plus souvent, dose-dépendantes. Une méta-analyse des publications parues entre 1965 et 1995, réalisée par Di Franza [30], montrent des chiffres inquiétants. Ainsi, le tabagisme passif est responsable, chaque année, chez l'enfant américain, de 284 à 360 décès (par infections respiratoires ou par incendies), de plus de 300 séquelles liées aux dégâts du feu, de 354 000 à 2,2 millions d'otites moyennes, de 5 200 à 165 000 paracétèses, de 14 000 à 21 000 adénoïdectomies-amygdalectomies, de 529 000 consultations pour asthme, de 1,3 à 2 millions de consultations pour toux et, chez l'enfant de moins de 5 ans, de 260 000 à 436 000 bronchites et de 115 000 à 190 000 pneumonies. Une plus grande susceptibilité aux virus respiratoires, en particulier le VRS, a été retrouvée [31]. Les hospitalisations pour problèmes respiratoires aigus sont augmentées de près de 30 p. cent chez le nourrisson exposé au tabagisme maternel [32]. Enfin, selon les études, le tabagisme passif maternel serait directement incriminé dans 10 à 27 p. cent des cas de mort subite inexpliquée du nourrisson [4].

Nombreux sont les travaux se focalisant sur l'asthme et/ou l'allergie. Dans une étude récente, Lindfors [33] démontre que le risque relatif de développer un asthme est de 8 lors de tabagisme passif associé à la présence d'un animal (chien ou chat) à domicile contre 3 lorsque le seul facteur « hérédité » est considéré. Pour Stoddard [34], le tabagisme passif est responsable à lui seul de près de 8 p. cent de l'ensemble des asthmes pédiatriques. La gravité de la symptomatologie est directement reliée au tabagisme maternel [35, 36],

Tableau I. – Exposition tabagique in utero [15-23]

| Conséquences prouvées                                                                                                                                                                                                                              | Conséquences suspectées                                                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| – Passage dans le liquide amniotique (cotinine x 8 quand tabagisme maternel actif, x 2,5 quand tabagisme maternel passif)                                                                                                                          | – Diminution de la durée de gestation                                                                                                         |
| – Petits poids de naissance (200 à 300 g de moins)                                                                                                                                                                                                 | – Complications obstétricales (hématome rétro-placentaire, placenta praevia)                                                                  |
| – Anomalies de la fonction respiratoire (diminution du diamètre bronchique ; « masculinisation » bronchique chez la fille ; altération de la croissance et/ou de la maturation des propriétés mécaniques de l'appareil respiratoire du nouveau-né) | – Mortalité péri-natale accrue                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | – Malformations congénitales (malformations du tube neural, sténose du pylore, becs de lièvre, fentes palatines, strabisme, hernie inguinale) |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | – Augmentation des IgE et IgD                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                    | – Influence foetale du tabagisme paternel                                                                                                     |

avec un risque d'admission aux urgences hospitalières pour crise d'asthme majoré de 63 p. cent [37]. Le tabagisme passif augmente le taux sanguin d'IgE et d'éosinophiles de l'enfant exposé [38]. Lors d'exposition in utero une hyper-IgE et IgD est notée dans le sang du cordon [39], mais ceci est contesté par d'autres auteurs [40, 41]. Plusieurs études mettent en évidence une relation entre le tabagisme passif et l'apparition de sensibilisations IgE-dépendantes que ce soit aux pneumallergènes ou aux trophallergènes [42-44]. Une étude allemande a montré que l'exposition passive au tabac entraînait un effet immuno-modulateur avec une réduction du nombre de cellules CD4 chez le nourrisson [45]. Par contre, aucune allergie véritable aux composants du tabac ne semble exister [35, 46].

### TABAGISME PASSIF ET FONCTION RESPIRATOIRE

Indéniablement, en dehors de tout contexte d'asthme, le tabagisme passif exerce des effets délétères sur la fonction respiratoire. L'évolution naturelle de la fonction respiratoire est perturbée avec comme conséquence, chez le nourrisson, une croissance ralentie de la compliance respiratoire et une diminution du déclin naturel des résistances respiratoires [47] et, chez l'enfant plus grand, une réduction de la croissance de la capacité vitale (CV) et du volume expiré maximal par seconde (VEMS) [48, 49]. L'ensemble des données disponibles, portant sur près de 15 000 enfants, démontre que la traduction spirométrique du tabagisme passif est l'obstruction bronchique, prédominant en particulier sur les petites voies aériennes, que celle-ci soit objectivée par une augmentation de l'amplitude du rythme circadien

normal du débit expiré de pointe (DEP) [50, 51] ou par une limitation du débit expiré médian à 25 et 75 p. cent de la CV (DEM 25-75), du VEMS et/ou du rapport de Tiffeneau [52-57]. L'enfant non asthmatique, non fumeur, de parents non fumeurs, mais occasionnellement exposé à un tabagisme passif (lieux publics, discothèques...) présente lui aussi des anomalies fonctionnelles respiratoires, à type de réduction du DEP, du rapport de Tiffeneau, du DEM 25-75 et du DEM 50 directement proportionnelle au taux de cotinine urinaire mesurée [13]. Chez l'enfant asthmatique, outre la répercussion clinique, 2 études basées sur un questionnaire parental [35, 58] et 1 basée sur la mesure de la cotinine urinaire [59] retrouvent une obstruction bronchique basale plus prononcée (VEMS, rapport de Tiffeneau, DEM 25-75 et DEM 50) en cas d'exposition. Ces anomalies sont plus facilement rapportées chez le garçon et lors de tabagisme maternel.

### TABAGISME PASSIF ET RÉACTIVITÉ BRONCHIQUE

Les résultats des 7 études [35, 55, 58, 60-63] s'intéressant à la réactivité bronchique de l'enfant soumis au tabagisme passif sont présentés sur le tableau II. Bien que difficilement comparables en raison de la non-standardisation des tests de provocation (produits, doses administrées, dosimétrie ou inhalation continue), 5 de ces études concluent à un lien significatif entre augmentation de la réactivité bronchique et tabagisme passif (2 avec le carbachol, 2 de la même équipe avec l'histamine, 1 avec la métacholine essentiellement lors de forte exposition). Le mécanisme précis par lequel la réactivité bronchique est affectée reste incertain. L'inflammation bronchique induite par

Tableau II. – Tabagisme passif (TP) et réactivité bronchique (RB) chez l'enfant

| Auteur                       | Population                  | Exposition                   | Produit     | Résultats                                                                                      |
|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Martinez [60]<br>n = 166     | générale<br>(13 % d'asthme) | questionnaire<br>(TP = 73 %) | carbachol   | RB plus fréquente si TP<br>(relation plus étroite si garçon ou asthme)<br>RB corrélée à atopie |
| Forastière [61]<br>n = 1 183 | générale<br>(8 % d'asthme)  | questionnaire<br>(TP = 70 %) | métacholine | RB augmentée si TP important (mère ++),<br>surtout chez la fille                               |
| Soyseth [62]<br>n = 529      | générale                    | questionnaire<br>(TP = 53 %) | métacholine | pas d'effet sur RB, risque d'asthme ++<br>si TP post-natal maternel                            |
| Murray [35]<br>n = 41        | asthme<br>avec TP mère      | questionnaire<br>(TP = 24 %) | histamine   | Réponse à l'histamine x 4<br>si TP maternel                                                    |
| O'Connor [55]<br>n = 21      | asthme<br>avec TP mère      | questionnaire<br>(TP = 43 %) | air froid   | RB augmentée<br>si TP maternel mais p = 0,07                                                   |
| Murray [58]<br>n = 415       | asthme<br>avec TP mère      | questionnaire<br>(TP = 22 %) | histamine   | Diminution PD20 chez le garçon exposé<br>et dans la tranche 12-17 ans                          |
| Dubus [63]<br>n = 43         | asthme<br>allergique        | cotininurie<br>(TP = 51 %)   | carbachol   | RB accrue si cotinine +,<br>TP mère = TP père, surtout chez le garçon                          |

l'exposition à la fumée de tabac, que ce soit par effet irritant touchant les récepteurs para-sympathiques ou par endommagement direct de l'épithélium bronchique [64, 66], semble la théorie la plus étayée. Ainsi, il est démontré, sur les produits de lavage broncho-alvéolaire du fumeur actif, animal [67] ou humain [68], que les concentrations de thromboxane A<sub>2</sub>, de neutrophiles, de macrophages, d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6, d'IL-8, et de MCP-1 sont directement proportionnelles à la quantité de cigarettes fumées. De même, l'hydrogène peroxyde, marqueur présumé de l'inflammation des voies aériennes, est retrouvé dans l'air exhalé par les fumeurs en quantité plus importante que chez les non-fumeurs [69]. De plus, la susceptibilité aux infections respiratoires virales pourrait encore contribuer à accentuer ces anomalies [70]. Enfin, la majoration d'une inflammation bronchique pré-existante permettrait d'expliquer l'aggravation, tant clinique que fonctionnelle, constatée chez l'asthmatique exposé au tabagisme passif. D'autres hypothèses ont été envisagées. Par exemple, il est bien démontré que l'augmentation de la réactivité bronchique est associée à des taux sanguins élevés d'IgE [71, 72]. Comme déjà dit, le tabagisme passif favorise la synthèse d'IgE et la prévalence de l'allergie. Cependant, notre étude, conduite chez des enfants allergiques et asthmatiques, permet de conclure à une réactivité bronchique accrue au carbacol uniquement chez ceux dont la cotinine urinaire est élevée [63]. Enfin, le tabagisme maternel pendant la grossesse pourrait induire une augmentation de la réactivité bronchique chez l'enfant. Cependant, Soyseth [62], chez 529 enfants, a pu démontrer une plus grande prévalence d'asthme chez l'enfant exposé à un tabagisme maternel post-natal mais n'a pu mettre en évidence d'augmentation de la réactivité bronchique, que la mère fume pendant la grossesse, après la grossesse, pendant la première année de vie, qu'elle soit fumeuse active au moment de l'étude ou qu'elle fume depuis plus de 7 ans. D'autres études, en particulier immunitaires, concernant les éosinophiles, les sous-types lymphocytaires, les mastocytes et les médiateurs inflammatoires, seront très certainement nécessaires dans le futur pour mieux appréhender l'effet du tabagisme passif sur la réactivité bronchique.

### TABAGISME PASSIF ET MUCOVISCIDOSE

Le tabagisme passif aggrave la fonction respiratoire des enfants atteints de mucoviscidose. Par rapport à un groupe témoin, et en dépit d'une exposition tabagique (heureusement) moindre dans le groupe « mucoviscidose », Smyth [73] a pu démontrer, pour une augmentation de l'index

tabagique de 10 cigarettes, une diminution de 4 p. cent du VEMS et de 3 p. cent de la CV. Dans une autre étude [74], réalisée chez 44 patients homozygotes  $\Delta F508$ , une diminution du score de Schwachman, une altération de la fonction respiratoire, une multiplication par 5 du nombre d'hospitalisations chez les enfants fortement exposés au tabagisme passif ont été notées par rapport aux enfants non ou faiblement exposés.

### TABAGISME PASSIF ET CANCER

Depuis une vingtaine d'années, la nocivité potentielle du tabagisme passif a donné lieu à de nombreux travaux scientifiques, relayés par diverses actions administratives et législatives. Ainsi, le 7 janvier 1993, l'Agence de Protection de l'Environnement a classé la fumée de tabac à laquelle sont exposés les non fumeurs parmi les carcinogènes de classe A, en raison de la relation évidente entre tabagisme passif et cancer du poumon [75], et, le 10 janvier 1991, en France, la protection des non fumeurs dans les lieux publics a été légitimée.

Chez l'enfant, les études sont peu nombreuses et insistent sur le fait qu'aux difficultés épidémiologiques usuelles s'ajoute la difficulté de relier un phénomène de quantification objective délicate à des pathologies dont le temps d'installation est très long. De ce fait, autant d'études relatent un lien, positif ou négatif, entre tabagisme passif et leucémie aiguë de l'enfant, cancer du cerveau ou rhabdomyosarcome [76-78]. Par contre une exposition tabagique dans l'enfance pourrait être responsable de près de 18 p. cent des cancers du poumon de l'adulte non fumeur [79]. De même, le risque de cancer du poumon chez la femme, fumeuse ou non, est augmenté lors d'exposition à un tabagisme passif avant l'âge adulte, avec un risque maximal pour une exposition précoce, avant l'âge de 7 ans [80].

### CONCLUSION

Le fait de fumer constitue un danger non seulement pour ceux qui fument mais aussi pour ceux qui inhalent passivement la fumée de tabac. Les risques du tabagisme existent quel que soit l'âge, nourrissons et jeunes enfants étant les victimes les plus vulnérables, en particulier lors de tabagisme maternel. Le tabagisme passif représente un facteur aggravant majeur de toute pathologie respiratoire chronique de l'enfant et sa suppression doit être de règle, ne permettant malheureusement de n'obtenir au mieux qu'une réduction modérée des symptômes [81-83]. Comme aucune

loi ne peut protéger les habitations, lieu principal de contamination des enfants, il est avant tout nécessaire d'informer et d'éduquer dès que l'occasion nous en est donnée.

# RÉFÉRENCES

1. Weiss S.T., Tager J.B., Schenker M., Speizer F.E. – The health effects of involuntary smoking. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1983, 128, 933-942.
2. Dutau G. – Le tabagisme passif de l'enfant. *Rev. Prat.*, 1991, 3, 241-244.
3. Pirkle J.L., Flegal K.M., Bernert J.T., Brody D.B., Etzel R.A., Maurer K.R. – Exposure of the US population to environmental tobacco smoke: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988 to 1991. *JAMA*, 1996, 275, 1233-1240.
4. Dibenedetto G. – Passive smoking in childhood. *J. R. Soc. Health*, 1995, 115, 13-16.
5. Davis R.A., Stiles M.F., DeBethizy J.D., Reynolds J.H. – Dietary nicotine: a source of urinary cotinine. *Fd Chem. Toxic.*, 1991, 29, 821-827.
6. Jarvis M., Tunstall-Pedoe H., Feyerabend C., Vesey C., Saloojee Y. – Comparison of tests used to distinguish smokers from non smokers. *Am. J. Public. Health*, 1987, 77, 1435-1438.
7. Jarvis M.J. – Application of biochemical intake markers to passive smoking measurement and risk estimation. *Mutation Res.*, 1989, 222, 101-110.
8. Cummings K.M., Markello S.J., Mahoney M., Bhargava A.K., McElroy S.P., Marshall J.R. – Measurement of current exposure to environmental tobacco smoke. *Arch. Environ. Health*, 1990, 45, 74-79.
9. Wall M.A., Johnson J., Jacob P., Benowitz N.L. – Cotinine in the serum, saliva, and urine of nonsmokers, passive smokers, and active smokers. *Am. J. Public Health*, 1988, 78, 699-701.
10. Schneider J.M., Capolaghi B., Briançon S., Covi G., Merlin J.P., Leveau P.H. – Le tabagisme passif de l'enfant : son dépistage par le dosage de la cotinine urinaire. *Arch. Fr. Ped.*, 1993, 50, 567-571.
11. Knight J.M., Eliopoulos C., Klein J., Greenwald M., Koren G. – Passive smoking in children: racial differences in systemic exposure to cotinine by hair and urine analysis. *Chest.*, 1996, 109, 446-450.
12. Riboli E., Haley N.J., Trédaniel J., Saracci R., Preston-Martin S., Trichopoulos D. – Misclassification of smoking status among women in relation to exposure to environmental tobacco smoke. *Eur. Resp. J.*, 1995, 8, 285-290.
13. Corbo G.M., Agabiti N., Forastiere F., Dell'Orco V., Pistelli R., Kriebel D., Pacifici R., Zuccaro P., Ciappi G., Perucci C.A. – Lung function in children and adolescents with occasional exposure to environmental tobacco smoke. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 695-700.
14. Ehrlich R.I., DuToit D., Jordaan E., Zwarenstein M., Potter P., Volmink J.A., Weinberg E. – Risk factors for childhood asthma and wheezing: importance of maternal and household smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 681-688.
15. Evans D.R., Newcombe R.G., Campbell H. – Maternal smoking habits and congenital malformations: a population study. *Br. Med. J.*, 1979, 2, 171-173.
16. Sexton M., Hebel J.E. – A clinical trial of change in maternal smoking and its effect on birth weight. *JAMA*, 1984, 251, 911-915.
17. Etzel R.A., Greenberg R.A., Haley N.J., Loda F.A. – Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero. *J. Pediatr.*, 1985, 107, 146-148.
18. Martin T.R., Bracken M.B. – Association of low birth weight with passive smoke exposure in pregnancy. *Am. J. Epidemiol.*, 1986, 124, 633-642.
19. Rubin D.H., Krasilnikoff P.A., Leventhal J.M., Weile B., Berget A. – Effects of passive smoking on birth-weight. *Lancet*, 1986, 2, 415-417.
20. Khouri M.J., Gomez-Farias M., Mulinare J. – Does maternal cigarette smoking during pregnancy cause cleft lip and palate in offspring? *Am. J. Dis. Child.*, 1989, 143, 333-337.
21. Jordanov J.S. – Cotinine concentrations in amniotic fluid and urine of smoking, passive smoking and non-smoking pregnant women at term and in the urine of their neonates on the 1st of life. *Eur. J. Pediatr.*, 1990, 149, 734-737.
22. Tager I.B., Hanrahan J.P., Tosteson T.D., Castile R.G., Brown R.W., Weiss S.T., Speizer F.E. – Lung function, pre- and post-natal smoke exposure, and wheezing in the first year of life. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 147, 811-817.
23. Brown R.W., Hanrahan J.P., Castile R.G., Tager I.B. – Effect of maternal smoking during pregnancy on passive respiratory mechanics in early infancy. *Pediatr. Pulmonol.*, 1995, 19, 23-28.
24. Jordanov J., Simidchiev A. – Urinary cotinine in pregnant women: which levels indicate increased risk for the new-born? *Eur. Resp. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 93s.
25. Tepper R.S., Morgan W.J., Cota K.W., Wright A., Taussig L.M. – Physiologic growth and development of the lung during the first year of life. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 134, 513-519.
26. Lieberman E., Torday J., Barbieri R., Cohen A., Van Vunakis H., Weiss S.T. – Association of cigarette smoke exposure in utero to fetal lung maturation. *Obstet. Gynecol.*, 1992, 79, 564-570.
27. Luck W., Nau H. – Nicotine and cotinine concentrations in the milk of smoking mothers: influence of cigarette consumption and diurnal variation. *Eur. J. Pediatr.*, 1987, 146, 21-26.
28. Labreque M., Marcoux S., Weber J., Fabia J., Ferron L. – Feeding and urine cotinine values in babies whose mothers smoke. *Pediatrics*, 1989, 83, 93-97.
29. Nafstad P., Jaakkola J.J.K., Hagen J.A., Botten G., Kongerud J. – Breastfeeding, maternal smoking and lower respiratory tract infections. *Eur. Resp. J.*, 1996, 9, 2623-2629.
30. Di Franza J.R., Lew R.A. – Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics*, 1996, 97, 560-568.
31. Mac Connachie K.M., Roghman K.J. – Parental smoking, presence of older siblings and family history of asthma increase risk of bronchiolitis. *Am. J. Dis. Child.*, 1986, 140, 806-812.
32. Chen Y. – Environmental tobacco smoke, low birth weight and hospitalisation for respiratory disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 150, 54-58.
33. Lindfors A., Wickman M., Hedlin G., Pershagen G., Rietz H., Nordvall S.L. – Indoor environmental risk factors in young asthmatics: a case control study. *Arch. Dis. Child.*, 1995, 73, 408-412.
34. Stoddard J.J., Miller T. – Impact of parental smoking on the prevalence of wheezing respiratory illness in children. *Am. J. Epidemiol.*, 1995, 141, 96-102.
35. Murray A.B., Morrisson B.-J. – The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 575-581.
36. Weizman M., Gortmaker S., Walker D.K., Sobol A. – Maternal smoking and childhood asthma. *Pediatrics*, 1990, 85, 505-511.
37. Evans D., Levison M.J., Feldman C.H., Clark N.M., Wasilewski Y., Levin B., Mellins R.B. – The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 567-572.
38. Ronchetti R., Macri F., Ciofetta G., Indinnimeo L., Cutrera R., Bonci E., Antognoni G., Martinez F.D. – Increased serum IgE and increased prevalence of eosinophilia in 9-year-old children of smoking parents. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1990, 86, 400-407.
39. Magnusson C.G.M. – Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 78, 898-904.
40. Oryszczyn M.P., Godin J., Anessi I. – In utero exposure to parental smoking, cotinine measurement and cord blood IgE. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 87, 1169-1174.
41. Ownby D.R., Johnson C.C., Peterson E.L. – Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1991, 88, 555-560.
42. Wittig H.J., McLaughlin E.T., Leifer K.L. – Risk factors for the development of allergic disease: analysis of 2190 patient's record. *Ann. Allergy*, 1978, 41, 84-88.
43. Ronchetti R., Bonci E., Cutrera R. – Enhanced allergic sensitization related to parental smoking. *Arch. Dis. Child.*, 1992, 67, 496-500.

44. Wickman M., Nordvall S.L., Pershagen G. – Risk factors in early childhood for sensitization to airborne allergens. *Allergy*, 1992, 47 (suppl. 12), 39.
45. Schmitt M., Gruters A., Beck H. – Does passive smoking lead to a decrease of CD4+ lymphocytes in infants? *Allergy*, 1992, 47 (suppl. 12), 17.
46. Lehrer S.B., Barbandi F., Taylor J.P. – Tobacco smoke «sensitivity»: is there an immunologic basis? *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1984, 73, 240-250.
47. Hanrahan J.P., Brown R.W., Carey V.J., Castile R.G., Speizer F.E., Tager I.B. – Passive respiratory mechanics in healthy infants: effects of growth, gender, and smoking. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 154, 670-680.
48. Lebowitz M.D., Holberg C.J., Knudson R.J., Burrows B. – Longitudinal study of pulmonary function development in childhood, adolescence, and early adulthood. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 136, 69-75.
49. Wang X., Wypij D., Gold D.R., Speizer F.E., Ware J.E., Ferris B.G., Dockery D.W. – A longitudinal study of the effects of parental smoking on pulmonary function in children 6-18 years. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 1420-1425.
50. Casale R., Natali G., Colantonio D., Pasqualetti P. – Circadian rhythm of peak expiratory flow in children passively exposed and not exposed to cigarette smoke. *Thorax*, 1992, 47, 801-803.
51. Frischer T., Kürh J., Meiner R., Karmaus W., Urbanek R. – Influence of maternal smoking on variability of peak expiratory flow rate in school children. *Chest*, 1993, 104, 1133-1137.
52. Tager J.B., Weiss S.T., Rosner B., Speizer F.E. – Effect of parental cigarette smoking on the pulmonary function of children. *Am. J. Epidemiol.*, 1979, 110, 15-26.
53. Tashkin D.P., Clark V.A., Simmons M., Reems C., Coulson A.H., Bourque L.B., Sayre J.W., Detels R., Rokaw S. – The UCLA population studies of chronic obstructive pulmonary disease. VII. Relationship between parental smoking and children's lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1984, 129, 891-897.
54. Burchfiel C.M., Higgins M.W., Keller J.B., Howatt W.F., Butler W.J., Higgins I.T.T. – Passive smoking in childhood: respiratory conditions and pulmonary function in Tecumseh, Michigan. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1986, 133, 966-973.
55. O'Connor G.T., Weiss S.T., Tager I.B., Speizer F.E. – The effect of passive smoking on pulmonary function and nonspecific bronchial responsiveness in a population-based sample of children and young adults. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1987, 135, 800-804.
56. Cook D.G., Whincup P.H., Papacosta P.H., Strachan D.P., Jarvis M.J., Bryant A. – Relation of passive smoking as assessed by salivary cotinine concentration and questionnaire to spirometric indices in children. *Thorax*, 1993, 48, 14-20.
57. Haby M.M., Peat J.K., Woolcock A.J. – Effect of passive smoking, asthma and respiratory infection of lung function in Australian children. *Pediatr. Pulmonol.*, 1994, 18, 323-329.
58. Murray A.B., Morrison B.J. – Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics*, 1989, 84, 451-459.
59. Chilmontczyk B.A., Salmun L.M., Megathlin K.N., Neveux L.M., Palomaki G.E., Knight G.J., Pulkkinen A.J., Haddow J.E. – Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1665-1669.
60. Martinez F.D., Antognoni G., Macri F., Bonci E., Midulla F., DeCastro G., Ronchetti R. – Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year-old children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, 518-523.
61. Forastiere F., Agabiti N., Corbo G.M., Pistelli R., Dell'Orco V., Ciappi G., Perucci C.A. – Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 365-370.
62. Soyseth V., Kongerud J., Boe J. – Postnatal maternal smoking increases the prevalence of asthma but not of bronchial hyperresponsiveness or atopy in their children. *Chest*, 1995, 107, 389-394.
63. Dubus J.C., Badier M., Guillot C., Bruguerolle B. – Urinary cotinine and carbachol challenge in asthmatic children exposed to passive smoking. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9 (suppl. 23), 386s.
64. Menon P., Rando R.J., Stankus R.P., Salvaggio J.E., Lehrer S.B. – Passive cigarette smoke-challenge studies: increase in bronchial hyperreactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1992, 89, 560-566.
65. Eiserich J.P., Van der Vliet A., Handelman G.J., Halliwell B., Cross C.E. – Dietary antioxidants and cigarette smoke-induced biomolecular damage: a complex interaction. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1995, 62 (suppl.), 1490-1500S.
66. Thompson A.B., Robbins R.A., Romberger D.J., Sisson J.H., Spurzem J.R., Teschler H., Rennard S.I. – Immunological functions of the pulmonary epithelium. *Eur. Respir. J.*, 1995, 8, 127-149.
67. Matsumoto K., Aizawa H., Inoue H., Takata S., Shigyo M., Hara N. – Role of thromboxane-A2 and cholinergic mechanisms in bronchoconstriction induced by cigarettes smoke in guinea-pigs. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 2468-2473.
68. Kuschner W.G., D'Alessandro A., Wong H., Blanc P.D. – Dose-dependent cigarette smoking-related inflammatory responses in healthy adults. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 1989-1994.
69. Nowak D., Antczak A., Krol M., Pietras T., Shariati B., Bialasiewicz P., Jeczowski K., Kula P. – Increased content of hydrogen peroxide in the expired breath of cigarettes smokers. *Eur. Respir. J.*, 1996, 9, 652-657.
70. Balfour-Lynn I.M. – Why do viruses make infants wheeze? *Arch. Dis. Child.*, 1996, 74, 251-259.
71. Witt C., Stuckey M.S., Woolcock A.-J., Dawkins R.L. – Positive allergy prick tests associated with bronchial histamine challenge responsiveness in an unselected population. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1986, 77, 698-702.
72. Peat J.K., Britton J.W., Calome C.M., Woolcock A.J. – Bronchial hyperresponsiveness in two population of Australian school children III. Effects of exposure to environmental allergens. *Clin. Allergy*, 1987, 17, 291-300.
73. Smyth A., O'Hea U., Williams G. – Passive smoking and impaired lung function in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.*, 1994, 71, 353-354.
74. Campbell P.W., Parker R.A., Roberts B. – Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508 deletion. *J. Pediatr.*, 1992, 120, 261-264.
75. American Thoracic Society. Cigarette smoking and health. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1996, 153, 861-865.
76. Grufferman S., Wang H.H., Delong E.R., Kimm S.Y. – Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1982, 687, 107-117.
77. Preston-Martin S., Benton B., Henderson B.E. – N-Nitroso compounds and childhood brain tumors: a case control study. *Cancer Res.*, 1982, 42, 5240-5245.
78. John E.M., Savitz D.A., Sandler D.P. – Prenatal exposure to parent's smoking and childhood cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1991, 133, 123-132.
79. Janerich D.T., Thomson D., Vorema L.R. – Lung cancer and exposure to tobacco smoke in the household. *N. Engl. J. Med.*, 1990, 323, 632-636.
80. Wang F.L., Love E.J., Liu N. – Childhood and adolescent passive smoking and the risk of female lung cancer. *Int. J. Epidemiol.*, 1994, 23, 223-230.
81. Murray A.B., Morrison B.J. – The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, 91, 102-110.
82. Hovell M.F., Meltzer S.B., Zakarian J.M. – Reduction of environmental tobacco smoke exposure among asthmatic children: a controlled trial. *Chest*, 1994, 106, 440-446.
83. MacIntosh N.A., Clark N.M., Howatt W.F. – Reducing tobacco smoke in the environment of the child with asthma: a cotinine-assisted, minimal-contact intervention. *J. Asthma*, 1994, 31, 453-462.

