

ARTICLE ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE
**TABAGISME PARENTAL EN DÉBUT DE GROSSESSE
ET CARDIOPATHIES CONGÉNITALES**

<http://www.lebanesemedicaljournal.org/articles/60-1/original2.pdf>

Ghassan CHEHAB^{1,2,4}, Issam EL-RASSI¹, Atika ADHAMI³, Imad CHOKOR², Fayçal CHATILA²

Wajde HADDAD⁴, Zakhia SALIBA¹

Chehab G, El-Rassi I, Adhami A, Chokor I, Chatila F, Haddad W, Saliba Z. Tabagisme parental en début de grossesse et cardiopathies congénitales. *J Med Liban* 2012 ; 60 (1) : 14-18.

Chehab G, El-Rassi I, Adhami A, Chokor I, Chatila F, Haddad W, Saliba Z. Parental smoking during early pregnancy and congenital heart defects. *J Med Liban* 2012 ; 60 (1) : 14-18.

RÉSUMÉ • OBJECTIFS : Analyser le rôle éventuel que peut jouer le tabagisme parental en début de grossesse sur l'apparition des différents types de cardiopathies congénitales (CC).

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Sur une période de 4,5 ans (entre le 1^{er} janvier 2006 et 30 juin 2010), des informations concernant tous les enfants qui ont bénéficié d'une échocardiographie ont été recueillis au Registre National de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale, Société libanaise de cardiologie à Beyrouth. Les patients ont été divisés en deux groupes : groupe I sans CC et groupe II avec CC. Les variables enregistrées ont été : âge de la mère, lieu de résidence, tabagisme parental, type de CC, sexe de l'enfant et consanguinité des parents. Les tests non paramétriques ont été utilisés pour comparaison. Une valeur de *p* est considérée comme significative si elle est inférieure à 0,05.

RÉSULTATS : Le groupe I est composé de 2466 patients et le groupe II de 793. Seule la sténose valvulaire pulmonaire (SVP) a été associée de façon anormalement élevée à des mères fortement tabagiques (*p* = 0,03). Quand la mère et le père consommaient au moins 20 cigarettes par jour, la SVP et la coarctation de l'aorte ont été associées avec une valeur de *p* significative (0,03 et 0,02 respectivement).

CONCLUSION : Le tabagisme parental en début de grossesse peut être considéré comme étant un facteur de risque d'apparition de la sténose valvulaire pulmonaire et de la coarctation de l'aorte. L'arrêt du tabac par les parents avant la grossesse pourrait réduire le risque de leur apparition.

INTRODUCTION

Les cardiopathies congénitales (CC) représentent les anomalies congénitales les plus fréquentes et sont responsables d'une mortalité et d'une morbidité élevées chez les nouveau-nés et les nourrissons [1-5]. Des causes isolées ont été invoquées dans leur apparition, telles les infections

ABSTRACT • OBJECTIVES : Analyze the possible role that can play parental smoking during early pregnancy on the occurrence of different types of congenital heart defects (CHD).

MATERIALS AND METHODS : Over a period of 4.5 years (between January 1, 2006 and June 30, 2010), data on all children who had an echocardiography were collected and entered in the National Register of Paediatric and Congenital Heart Disease, Lebanese Society of Cardiology, Beirut. Patients were divided into two groups : group I without CHD, and group II with CHD. Variables recorded were : age of mother, place of residence, parental smoking, the type of CHD, the sex of the child and consanguinity of the parents. We used nonparametric tests for comparing the two populations. The *p* value was considered significant when inferior to 0.05.

RESULTS : Group I consisted of 2466 patients and group II of 793 patients. Only valvar pulmonary stenosis (VPS) was highly associated with mothers who smoked 20 cigarettes or more per day (*p* = 0.03). When the mother and father consumed at least 20 cigarettes per day, VPS and coarctation of the aorta were associated with a significant *p*-value (0.03 and 0.02 respectively).

CONCLUSION : Parental smoking in early pregnancy can be considered a risk factor for valvar pulmonary stenosis and coarctation of the aorta. Cessation of smoking by the parents before pregnancy could reduce the risk of their occurrence.

materno-fœtales, les effets nocifs de plusieurs produits médicamenteux, la consommation d'alcool et tout récemment, des facteurs génétiques comme en témoignent certaines formes familiales de CC ainsi que des taux plus élevés de CC en cas de consanguinité [6-8]. La consommation de tabac induit des risques sérieux sur la santé publique et en particulier chez la femme enceinte et son bébé ; plusieurs études ont mis en évidence le rôle du tabac dans l'apparition d'anomalies observées chez les nouveau-nés [9-11]. Cependant, bien qu'une relation de

From Lebanon, ¹Pediatric Department, CHU Hôtel-Dieu de France, Beirut; ²Pediatric Department, Rafik Hariri University Hospital (RHUH), Jnah-Greater Beirut; ³Cardiology Department, RHUH; ⁴Central Military Hospital, Badaro-Beirut.

Correspondence: Ghassan Chehab, MD. Pediatric Department. CHU Hôtel-Dieu de France. POBox 166830. Achrafieh-Beirut, Lebanon.

e-mail : ChehabGh@cyberia.net.lb

Tel. : +961 3 388 581

cause à effet ait été rapportée par certains, aucun lien n'a été établi avec certitude entre le tabagisme maternel et l'apparition de CC [12-15]. L'éventuel rôle du tabagisme a même été farouchement rejeté par certains auteurs [16-17].

Le but de cette étude rétrospective est d'analyser le rôle du tabagisme chez la mère et le père, en début de grossesse, sur l'apparition des différentes CC chez le nouveau-né.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur tous les nouveaux cas de cardiopathies congénitales (CC) enregistrés entre le 1^{er} janvier 2006 et le 30 juin 2010 (4,5 ans). Ces patients ont tous été inscrits dans le Registre National de Cardiologie Pédiatrique et Congénitale de la Société libanaise de cardiologie, Ordre des Médecins du Liban. Les variables enregistrées ont été : l'âge de la mère, le lieu de résidence, le tabagisme maternel et paternel et son degré, le type de la CC, les antécédents de CC dans la famille, le sexe de l'enfant, et la consanguinité des parents. Il s'agissait de patients de tous les départements du Liban et qui ont été examinés dans différents hôpitaux de Beyrouth ainsi que de sa banlieue sud. Toutes les informations ont été recueillies par un seul médecin.

Pour tenter de recueillir des données exactes et éviter la culpabilisation des mères, il est à préciser que toutes avaient été informées au préalable de l'absence d'incrimination directe du tabagisme, jusqu'à présent, dans l'apparition des CC.

Seuls les cas des mères consommant des cigarettes avant et en début de grossesse ont été retenus car il a été difficile d'obtenir avec précision des informations durant toute la grossesse. La très grande majorité des mères (> 80%) affirment avoir stoppé de consommer des cigarettes quand elles ont appris leur grossesse. Les mères qui ont fumé le narguilé ont été exclues des études comparatives. Le tabagisme paternel, passif pour la mère, a été difficile à préciser, en raison des différents horaires de travail et de présence commune des parents.

La consommation de cigarettes a été répartie en trois groupes : 20 cigarettes et plus par jour (lourde consommation), entre 10 et 19 (modérée) et enfin légère (inférieure à 10), classification déjà adoptée au Liban par d'autres auteurs [18-19].

Par ailleurs, les patients porteurs d'une dysmorphie faciale, ainsi que les patients avec malformation extracardiaque, maladie héréditaire, anomalie chromosomique ou recueil de données insuffisant ont été exclus de cette étude.

Le diagnostic de la CC a été obtenu dans tous les cas par échocardiographie. Des informations supplémentaires ont été obtenues dans certains cas par CT scan, résonance magnétique, cathétérisme cardiaque ou éventuellement après chirurgie.

Les tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer les deux groupes. Une valeur de *p* est considérée comme significative si elle est inférieure à 0,05.

RÉSULTATS

Après l'exclusion des patients n'ayant pas rempli tous les critères précisés plus haut (N = 676 ; sans CC = 459 ; avec CC = 217), 3259 patients consécutifs ont été retenus, divisés en deux groupes : le groupe I témoin (pas de CC), composé de 2466 patients, et le groupe II (enfants porteurs de CC), composé de 793 patients. Les tableaux I et II détaillent les caractéristiques démographiques et géographiques des deux groupes.

L'âge moyen de la mère était sensiblement identique dans les deux groupes. Le pourcentage des mères fumant 20 cigarettes et plus par jour était plus élevé dans le groupe I (15% versus 11%). Les autres degrés de tabagisme (cigarettes et narguilé) rapportés par les mères du groupe I étaient tous aussi légèrement supérieurs à ceux du groupe II. La consommation de tabac chez les pères n'a pas montré la même tendance : quoique non significative, elle était dans la plupart des cas un peu plus élevée dans le groupe II. Le père et la mère fumaient plus de 20 cigarettes et plus par jour dans 8,7% des cas dans le groupe I contre 7,6% dans le groupe II.

TABLEAU I
CARACTÉRISTIQUES DES DEUX GROUPES

	Groupe I ABSENCE de CC* n = 2466	Groupe II PRÉSENCE de CC n = 793
Age moyen de la mère (extrêmes d'âge)	27,8 ans (16-44 ans)	27,9 ans (17-49 ans)
Mère		
CIGARETTES		
≥ 20 cigarettes/jour	376 (15,2%)	87 (11%)
10 ≤ cigarettes/jour < 20	140 (5,7%)	38 (4,8%)
< 10 cigarettes/jour	100 (4%)	21 (2,6%)
NARGUILÉ		
Total	243 (9,8%)	69 (8,7%)
≥ 1 narguilé/jour	163 (6,6%)	45 (5,7%)
< 7 narguilés/semaine	80 (3,2%)	24 (3%)
Père		
CIGARETTES		
≥ 20 cigarettes/jour	958 (39%)	320 (40%)
10 ≤ cigarettes/jour < 20	93 (3,8%)	30 (3,8%)
< 10 cigarettes/jour	57 (2,3%)	17 (2,1%)
NARGUILÉ		
Total	259 (10,5%)	97 (12,2%)
≥ 1 narguilé/jour	197 (8%)	75 (9,4%)
< 7 narguilés/semaine	62 (2,5%)	22 (2,8%)
Mère + père		
≥ 20 cigarettes/jour	214 (8,7%)	60 (7,6%)
Sexe de l'enfant		
Garçon/Fille	1,5/1	1,2/1
Consanguinité		
1 ^{er} degré	341 (13,8%)	139 (17,5%)
Tous degrés confondus	619 (25,1%)	217 (27,4%)

*CC : cardiopathie congénitale

TABLEAU II
PARENTS CONSOMMANT ≥ 20 CIGARETTES DANS LES DIFFÉRENTS DÉPARTEMENTS

	Groupe I ABSENCE DE CARDIOPATHIE CONGÉNITALE n = 2466		Groupe II PRÉSENCE DE CARDIOPATHIE CONGÉNITALE n = 793	
	Mère	Père	Mère	Père
LIBAN	376 (15,2%)	958 (38,8%)	87 (11%)	320 (40,5%)
BEYROUTH + BANLIEUE SUD	244 (17,4%)	534 (38,2%)	34 (8,6%)	136 (34,5%)
MONT-LIBAN	65 (11,4%)	212 (37,2%)	15 (13,7%)	41 (37,6%)
BEKAA	35 (15 %)	99 (42,6%)	10 (9,4%)	48 (45,2%)
NORD	14 (11,8%)	55 (46,6%)	10 (13,3%)	36 (48%)
SUD	18 (12%)	58 (39%)	18 (16,5%)	59 (54,1%)

La répartition géographique selon les départements (Tableau II) a retrouvé dans le groupe II des taux de tabagisme inférieurs à la moyenne nationale de 11%, dans la capitale + banlieue sud (8,6%), et dans la Bekaa (9,4%). Par contre, dans le groupe I, dans ces mêmes départements, la fréquence du tabagisme élevé était égale ou supérieure à la moyenne nationale de 15%.

En ce qui concerne les types de cardiopathie congénitale (Tableau III), les chefs de file ont été la communication interventriculaire, la sténose valvulaire pulmonaire (SVP) et la communication interauriculaire, représentant à elles seules la grande majorité des ano-

malies, soit 33%, 18% et 9% respectivement.

Cependant, seule la SVP a été associée de façon anormalement élevée à des mères fortement tabagiques. Alors que 15,2% du total des mères du groupe I consommaient 20 cigarettes par jour ou plus, ce chiffre s'élève à 20% en cas de sténose pulmonaire ($p = 0,03$). Quand la mère et le père consommaient au moins 20 cigarettes par jour, la SVP et la coarctation de l'aorte ont été associées avec une valeur de p significative (0,03 et 0,02 respectivement). Ceci est aussi vrai pour la persistance du canal artériel mais avec une différence non significative ($p = 0,1$).

TABLEAU III
DIFFÉRENTES CARDIOPATHIES CONGÉNITALES CHEZ LES ENFANTS
DE MÈRES FUMANT ≥ 20 CIGARETTES PAR JOUR ET MÈRES & PÈRES FUMANT ≥ 20 CIGARETTES PAR JOUR (GROUPE II)
COMPARÉES À LA POPULATION D'ENFANTS SANS CARDIOPATHIE CONGÉNITALE (GROUPE I)

Type de cardiopathie congénitale	Total	Mères ≥ 20 cigarettes/jour	Valeur de p	Mères + Pères ≥ 20 cigarettes/jour	Valeur de p
Communication interventriculaire	266	15 (5,6%)		11 (4,1%)	
Sténose valvulaire pulmonaire	145	29 (20%)	0,03	19 (13%)	0,03
Communication interauriculaire	77	8 (10,3%)		4 (5,5%)	
Persistance du canal artériel	44	6 (13,6%)		6 (13,6%)	0,1
Sténose valvulaire aortique	34	2 (5,9%)		1 (3%)	
Coarctation de l'aorte	29	7 (24,1%)	0,09	6 (20,7%)	0,02
Anomalies de la valve mitrale	25	3 (12%)		3 (12%)	0,5
Tétralogie de Fallot	23	2		2	
Ventricule droit à double issue	21	0		0	
Transposition des gros vaisseaux	19	2		1	
Canal atrioventriculaire	18	2		1	
Atrésie tricuspide	12	0		0	
Sténose sous-valvulaire aortique	11	1		1	
Dextrocardie	10	1		1	
Ventricule unique à double entrée	9	1		1	
Atrésie pulmonaire à septum ouvert	9	0		0	
Hypoplasie du cœur gauche	7	0		0	
Retour pulmonaire anormal total	7	0		0	
Ebstein	4	0		0	
Divers	23	8		3	
Total	793	87 (11%)		60 (7,6%)	

DISCUSSION

L'effet néfaste du tabagisme maternel durant la grossesse est reconnu depuis longtemps, en particulier le risque d'avoir des nouveau-nés plus petits et des durées de gestation plus courtes, ainsi qu'une fréquence plus notable de survenue de détresse respiratoire chez les nouveau-nés [19]. Jusqu'à présent, l'exposition passive au tabagisme n'a pas été incriminée dans la survenue de ces pathologies [20] contrairement à Steinberger *et al.* [21] qui retrouvent un taux de tabagisme paternel significatif chez les enfants avec ventricule unique. Dans notre étude, il a été difficile de pouvoir obtenir des informations précises quant à la consommation de tabac par la mère après les premiers mois de la grossesse et surtout durant toute la durée de la gestation, en raison, très probablement, de la sensation de culpabilité chez la mère. Pour toutes ces raisons, il nous a paru que seul le facteur « tabagisme maternel au début de la grossesse » était la donnée la plus proche de la réalité réduisant ainsi les risques d'erreurs. Par ailleurs, nous avons évité de regrouper la consommation des cigarettes avec celle du narguilé (ou *water pipe*) : il est difficile de calculer l'équivalence entre les deux modes de tabagisme et l'étude faite en 1997 [22] sur la consommation de narguilé a évoqué les aspects différents du narguilé sur le plan toxicologique. Le narguilé est répandu dans les pays du Proche-Orient [23] et ses adeptes croient aux effets protecteurs de l'eau pour retenir des produits nocifs, protégeant ainsi des méfaits du tabac ; cependant, ceci n'a pas été prouvé dans d'autres études [16-24].

Par ailleurs, nous avons exclu tous les facteurs pouvant influencer l'apparition de certaines CC, comme les prises de certains médicaments par la mère ou la contraction de certaines maladies durant la grossesse. Concernant le rôle éventuel de la consanguinité, la seule CC où le tabagisme maternel semble jouer un rôle est la sténose valvulaire pulmonaire, anomalie dans laquelle la consanguinité parentale n'est pas incriminée [7]. D'après une étude menée par l'UNICEF et le ministère de la Santé publique au Liban [25], le pourcentage des femmes tabagiques avant la grossesse est de 22,7% et 17,8% continuent à fumer durant toute leur grossesse. Ces deux chiffres sont assez proches des nôtres. Par ailleurs et selon Younis *et al.* [26], la réusite dans l'arrêt s'observe surtout chez les femmes ayant un haut niveau d'éducation et chez celles dont le degré de tabagisme est faible.

Dans notre étude, aucun des deux parents n'a arrêté de fumer en vue d'une grossesse. Il est probable que la réelle exposition au tabac soit différente de celle avancée par la mère, soit en diminuant la quantité réelle ou en niant le fait de fumer et c'est là une limitation à notre étude, d'autant plus qu'il s'agit d'une étude rétrospective. Il est très probable que le fait d'avoir un enfant avec une cardiopathie congénitale pourrait déformer la réponse des mères en raison d'un sentiment de culpabilité.

Concernant l'apparition des cardiopathies congénitales chez les femmes tabagiques, certains auteurs ont retrouvé un pourcentage plus élevé de canal artériel perméable et

de communication interventriculaire [12, 27], contrairement à la présente étude. Quant aux anomalies conotruncales (tétralogie de Fallot, transposition des gros vaisseaux, ventricule droit à double issue et truncus arteriosus), elles ne semblent pas être affectées par le tabagisme [28-29]. Ces résultats ne sont pas retrouvés par Alverson *et al.* [30] qui notent un risque plus élevé pour la communication interauriculaire, la sténose valvulaire pulmonaire (comme dans la présente étude), le truncus arteriosus et la L-transposition des gros vaisseaux, quand la mère consommait des cigarettes en début de grossesse.

Une des causes de l'incidence plus élevée des sténoses valvulaires pulmonaires chez les nouveau-nés de mère tabagique, c'est la quantité de sang élevée qui traverse la valve pulmonaire par rapport à la valve aortique in utero mais ne peut expliquer l'incidence plus élevée des coarctations de l'aorte ; ceci explique l'impact du tabac et du stress oxydatif qui s'ensuit. Il nous semble primordial de ne pas exposer davantage les enfants avec des sténoses valvulaires aortiques et pulmonaires à la fumée du tabac. Dans ce sens, des études plus poussées doivent être réalisées chez les enfants avec ce type de malformation et exposés ou non au tabagisme passif. Par ailleurs, Cresci *et al.* ont démontré que le tabagisme paternel pourrait augmenter le risque de survenue de CC [31]. Les parents doivent être avertis des risques potentiels du tabagisme passif encourus par leurs enfants. Il semble de plus en plus évident que certaines cardiopathies congénitales soient le résultat d'interaction entre les gènes et le mode de vie, tel le tabagisme [32].

CONCLUSION

Les résultats de notre étude orientent vers l'association possible entre le tabagisme maternel et l'apparition de la sténose valvulaire pulmonaire et de la coarctation de l'aorte. L'arrêt du tabac par la mère avant la grossesse pourrait réduire leur risque d'apparition. Dans ce sens, des études épidémiologiques plus vastes sont nécessaires et il nous semble impératif de lancer une campagne d'information sur les effets nocifs du tabac, non seulement sur l'apparition d'un certain nombre de cancers chez les adultes, ou bien de certaines pathologies pulmonaires sévères, mais aussi pour éviter le tabagisme maternel et paternel en signalant le lien potentiel entre le tabac et l'apparition de certaines cardiopathies congénitales.

RÉFÉRENCES

1. Samanak M, Voriskova M. Congenital heart disease among 815,569 children born between 1980 and 1990 and their 15-year survival : a prospective Bohemia survival study. *Pediatr Cardiol* 1999 ; 20 : 411-17.
2. Fisher H, Sonnweber N, Sailer M et al. Incidence of congenital heart disease in Tyrol, Austria 1979-1983. *Pediatr Cardiol* 1991 ; 26 : 57-60.
3. Chadha SL, Singh N, Shukla DK. Epidemiological study of congenital heart disease. *Indian J Pediatr* 2001 ; 68 : 507-10.

4. Dastigri S, Stone DH, Le-Ha C, Gilmour WH. Prevalence and secular trend congenital anomalies in Glasgow, UK. *Arch Dis Child* 2002 ; 86 : 257-63.
5. Grabitz RG, Foffres MR, Collins-Nakai RL. Congenital heart disease : incidence in the first year of life. The Alberta heritage pediatric cardiology program. *Am J Epidemiol* 1988 ; 128 : 381-8.
6. Becker SM, Al-Halees Z, Molina C, Paterson RM. Consanguinity and congenital heart disease in Saudi Arabia. *Am J Med Genet* 2001 ; 99 : 3-13.
7. Chehab G, Chedid P, Saliba Z, Bouvagnet P. Congenital cardiac disease and inbreeding : specific defects escape higher risk due to parental consanguinity. *Cardiol Young* 2007 ; 17 : 414-22.
8. Badaruddoza, Afzal M, Akhtaruzzaman. Inbreeding and congenital heart diseases in a North Indian population. *Clin Genet* 1994 ; 45 : 288-91.
9. Khoury MJ, Weinstein A, Panny S et al. Maternal cigarette smoking and oral clefts : a population-based study. *Am J Public Health* 1987 ; 34 : 11-16.
10. Man LX, Chang B. Maternal cigarette smoking during pregnancy increases the risk of having a child with a congenital digital anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2006 ; 117 : 301-8.
11. Källén K. Multiple malformations and maternal smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000 ; 14 : 227-33.
12. Cedergen MI, Sebling AJ, Källén BAJ. Risk factors for cardiovascular malformation – a study based on prospectively collected data. *Scand J Work Environ Health* 2002 ; 28 : 12-17.
13. Woods SE, Raju U. Maternal smoking and the risk of congenital birth defects. *J Am Board Fam Pract* 2001 ; 14 : 330-4.
14. Karatza AA, Giannakopoulos I, Dassios TG, Belavgenis G, Mantagos SP, Varvarigou AA. Periconceptional tobacco smoking and Xisolated congenital heart defects in the neonatal period. *Int J Cardiol* 2011 May 5 ; 148 : 295-9.
15. Källén K. Maternal smoking and congenital heart defects. *Eur J Epidemiol* 1999 ; 15 : 731-7.
16. Tikannen J, Heinonen OP. Maternal exposure to chemical and physical during pregnancy and cardiovascular malformations in the offspring. *Teratology* 1991 ; 4 : 591-600.
17. Malloy MH, Kleinman JC, Bakewell JM, Schramm WF, Land GH. Maternal smoking during pregnancy : no association with congenital malformations in Missouri 1980-83. *Am J Public Health* 1989 ; 79 : 1243-6.
18. Chaaya M, Awwad J, Campbell OM, Sibai A, Kaddour A. Demographic and psychosocial profile of smoking among pregnant women in Lebanon : public health implications. *Matern Child Health J* 2003 Sep ; 7 (3) : 179-86.
19. Nuwayhid IA, Yamout B, Azar G, Kambris MA. Narguile (hubble-bubble) smoking, low birth weight, and other pregnancy outcomes. *Am J Epidemiol*. 1998 ; 148 : 375-83.
20. Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Yach D. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes : the birth to ten study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 ; 20 (2) : 90-9.
21. Steinberger EK, Ferencz C, Loffredo CA. Infants with single ventricle : a population-based epidemiological study. *Teratology* 2002 ; 65 : 106-15.
22. Macaron C, Macaron Z, Maalouf MT, Macaron A, Moore A. Urinary cotinine in narguila or chicha tobacco smokers. *Leb Med J* 1997 ; 45 : 19-20.
23. Zoughaib SS, Adib SM, Jabbour J. Prevalence and determinants of water pipe or narguile use among students in Beirut's southern suburbs. *Leb M J* 2004 ; 52 : 142-8.
24. Chaaya M, Jabbour S, El-Roueiheb Z, Chemaitelly H. Knowledge, attitudes, and practice of argileh (water pipe or hubble-bubble) and cigarette smoking among pregnant women in Lebanon. *Addict Behav* 2004 ; 29 : 1821-31.
25. National Perinatal Research, Lebanon 1999-2000. UNICEF and Ministry of Health, Lebanon 2002 : 4-6.
26. Younis K, Beydoun H, Nakad P, Khogali M, Shatila F, Tamim H. Patterns and predictors of tobacco smoking cessation : a hospital-based study of pregnant women in Lebanon. *Int J Public Health* 2007 ; 52 : 223-32.
27. Shiono PH, Klebanoff MA, Berendes HW. Congenital malformations and maternal smoking during pregnancy. *Teratology* 1986 ; 34 : 65-71.
28. Adams MM, Mulinare J, Dooley K. Risk factors for conotruncal cardiac defects in Atlanta. *J Am Coll Cardiol* 1989 ; 14 : 432-42.
29. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. *Teratology* 1996 ; 53 : 261-7.
30. Alverson CJ, Strickland MJ, Gilboa SM, Correa A. Maternal smoking and congenital heart defects in the Baltimore-Washington Infant Study. *Pediatrics* 2011 Mar ; 127 : e647-e653.
31. Cresci M, Foffa I, Ait-Ali L. Maternal and paternal environmental risk factors, metabolizing GSTM1 and GSTT1 polymorphisms, and congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2011 Sep 3. [Epub ahead of print]
32. Hobbs CA, James SJ, Jernigan S et al. Congenital heart defects, maternal homocysteine, smoking, and the 667 C>T polymorphism in the methylenetetrahydrofolate reductase gene : evaluating gene-environment interactions. *Am J Obstet Gynecol* 2006 ; 194 : 218-24.