

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur B. Blanc*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—
**Tome XXVIII
publié le 1.12.2004**



*VINGT-HUITIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2004*

Tabac et reproduction : la part de l'homme et de la femme

P. MONNIER-BARBARINO, S. SÉPANIAC, O. MOREL, T. FORGES*
(Nancy)

INTRODUCTION

Alors que l'impact du tabagisme sur les systèmes cardiovasculaire et respiratoire d'une part, sur la grossesse et l'enfant d'autre part est connu depuis de nombreuses années, la recherche d'effets du tabac sur la fertilité n'a mobilisé l'énergie des professionnels que plus récemment. Pour l'OMS, plus de 30 % de la population mondiale de plus de 15 ans fume (75). Depuis le début des années 90, une diminution globale de la consommation du tabac est observée, mais avec une progression chez les femmes et chez les jeunes (4). L'approche des conséquences du tabac sur la reproduction a tout d'abord concerné les femmes, par le biais de la grossesse et du fœtus (25, 58). Puis les conséquences du tabagisme féminin sur les périodes pré- et post-conceptionnelles ont été analysées. Mais ce n'est que depuis une quinzaine d'années que se sont développés des travaux sur la relation entre tabagisme masculin et fertilité.

Parmi plus de 4000 composants de la fumée de cigarette, différentes substances, telles que la cotinine (métabolite de la nicotine), des

* Centre d'Assistance Médicale à la Procréation – Maternité Régionale Universitaire
10, rue du Docteur Heydenreich – BP 4213 – 54042 NANCY CEDEX

hydrocarbures poly-aromatiques ou le cadmium ont été mises en évidence dans le liquide folliculaire ou le plasma séminal (79, 82), y compris en cas de tabagisme passif (48, 84).

Dans ce travail, les auteurs se proposent de faire la synthèse des conséquences du tabagisme masculin et féminin sur la fertilité. Toutefois, l'analyse de la littérature est rendue difficile en raison de certains biais qui seront explicités. Seront discutés l'impact du tabac sur les gamètes, les embryons et les enfants ainsi que les stratégies thérapeutiques possibles pour la prise en charge des couples fumeurs qui sollicitent une assistance médicale à la procréation (AMP).

RELATION TABAGISME ET FERTILITÉ : LES DIFFICULTÉS MÉTHODOLOGIQUES

A. Hétérogénéité des définitions

1. La quantification du tabagisme

Dans la majorité des études, les caractéristiques du tabagisme (passif, actif, nombre de cigarettes consommées par jour, durée de l'intoxication, délai depuis le sevrage) sont évaluées par un questionnaire que les patients remplissent. La fiabilité des réponses est toute relative.

Des mesures plus objectives de cette intoxication sont possibles mais présentent également des limites. Plusieurs paramètres peuvent être dosés : monoxyde de carbone (CO), cotinine (métabolite de la nicotine), thiocyanates (métabolites des cyanures organiques). Si la mesure de la nicotémie est un reflet quantitatif direct et contemporain de la consommation de tabac, les autres marqueurs ne permettent qu'une appréciation indirecte. La mesure du taux de CO dans l'air expiré est de réalisation facile, d'un rapport fiabilité/coût intéressant, mais peu diffusée dans les équipes d'AMP. La cotininémie, dosage plus fiable, est plus chronophage et nécessite un appareillage sophistiqué, donc coûteux, et un personnel qualifié. Quant aux thiocyanates, il existe de nombreuses interférences qui rendent ce dosage peu intéressant et donc rarement prescrit. Par ailleurs, les mesures les plus courantes n'apprécient que la consommation des heures précédant l'évaluation, ce qui limite leur portée pour établir scientifiquement un lien de causalité. En effet, le taux de CO varie en fonction de l'activité physique et surtout du temps écoulé depuis la dernière cigarette ; sa mesure permet de quantifier le tabagisme des dernières 24 heures précédant l'examen. La demie-vie d'élimination de la

TABAC ET REPRODUCTION : LA PART DE L'HOMME ET DE LA FEMME

cotinine est d'environ 20 heures ; 4 à 5 jours d'abstinence tabagique permettent de revenir à des taux de non-fumeurs. Par contre, son dosage est un moyen efficace d'apprécier le tabagisme passif. Enfin, il faut préciser que tous ces dosages sont à la charge du patient.

2. La définition de l'infertilité

La plupart des études européennes parlent d'infertilité à partir de 24 mois d'absence de grossesse, alors que les études nord-américaines prennent un délai de 12 mois, ce qui introduit un biais dans les populations analysées. C'est ainsi qu'il est plus intéressant de parler de retard moyen à la conception.

B. Biais de recrutement

La population analysée varie selon la question posée. Souvent, seuls les couples des centres d'AMP sont étudiés. Les couples infertiles ne demandant pas une prise en charge médicalisée ne sont pas pris en compte. Lorsqu'il s'agit d'étudier le délai d'obtention d'une grossesse, seuls les couples ayant obtenu une grossesse évolutive sont inclus. Les fausses couches spontanées sont souvent laissées pour compte.

Par ailleurs, concernant la descendance, dans la majorité des études la dissociation entre tabagisme exclusivement pré-conceptionnel et tabagisme persistant pendant la grossesse puis après la naissance n'est pas précisée. Ceci rend difficile l'analyse de la part de responsabilité du tabagisme pré-conceptionnel ou in utero sur la fertilité. Souvent, seuls deux groupes sont comparés : enfants de couples fumeurs et non fumeurs (14).

C. Implications multi-factorielles

Enfin, le thème de l'infertilité est par essence multifactoriel. De nombreux facteurs peuvent influencer la fertilité d'un couple et/ou venir potentialiser les effets du tabac : la pollution environnementale, une co-intoxication (café, alcool, thé, drogues). Dans un couple, une hypofertilité d'un des deux membres peut être corrigée par une hyperfertilité de l'autre, venant ainsi gommer l'impact d'un facteur environnemental externe.

Malgré ces difficultés méthodologiques, l'analyse de la littérature permet de dégager de grandes lignes de réflexion pour aider à la prise en charge de couples et/ou de patients fumeurs.

LES RÉPERCUSSIONS DU TABAGISME SUR LES GAMÈTES

A. Chez la femme fumeuse

Les ovocytes sont particulièrement vulnérables à l'exposition tabagique lors de la reprise pré-ovulatoire de la maturation méiotique (43).

Chez la femme adulte, de nombreuses études ont conclu à une relation négative entre tabac et fertilité féminine spontanée. Dès 1988, une étude prospective française portant sur 1887 couples avait montré une baisse de 15 % du pourcentage cumulatif de grossesses à un an chez les femmes fumeuses (12). Cette notion a été retrouvée ultérieurement par un travail multicentrique européen (5) puis par une méta-analyse de Hugues et Brennan concernant au total 50 000 femmes (26). Sur les 13 études analysées, 12 fois l'odds ratio (OR) était inférieur à 1 (variant de 0,33 à 0,97). De plus, le risque d'avortement spontané s'est avéré majoré dans 6 études sur 7. Ce risque d'avortement spontané est expliqué en partie par une altération de la fonction lutéale (20, 50). Une étude canadienne a montré que la diminution de la fécondabilité était d'autant plus marquée que la consommation de cigarettes était élevée (10). Dans leur méta-analyse, Augood et al. ont regroupé 12 études, soit un échantillon de 30 000 femmes (2). Le risque d'infertilité était augmenté chez les patientes fumeuses (OR : 1,60, IC 95 % (1,34-1,91)) ainsi que le risque de mettre plus d'un an à concevoir (OR : 1,42, IC 95 % (1,27-1,58)). Enfin, Hull et al, sur 12 106 couples, ont trouvé également une majoration de 23 % du risque de ne pas concevoir avant 6 mois et de 54 % du risque de ne pas concevoir avant 1 an chez les fumeuses (29). Par contre il semble que cet effet néfaste soit réversible avec l'arrêt de l'intoxication (10).

Quant à la ménopause, la notion d'une survenue plus précoce, en moyenne de 2 ans, est connue depuis plusieurs décennies (6, 34, 46). Le pourcentage de patientes fumeuses est augmenté dans les tableaux de défaillance ovarienne prématurée (65). Par ailleurs, une diminution de la synthèse d'estradiol au cours de cycles spontanés chez les femmes fumeuses a été publiée il y a plusieurs années (40). Cette diminution de l'estradiol pourrait être expliquée par une inhibition de l'aromatase des cellules de la granulosa (3). Il est également possible que la 2-hydroxylation hépatique, voie majeure d'inactivation des estrogènes, soit augmentée chez la femme fumeuse (18).

La piste de l'induction d'un stress oxydatif au sein du follicule de De Graaf a été évoquée plus récemment (51). Par ailleurs, le tabac, par le

TABAC ET REPRODUCTION : LA PART DE L'HOMME ET DE LA FEMME

biais notamment des hydrocarbures polycycliques aromatiques qu'il contient, interagit avec le récepteur Ahr (*aryl hydrocarbon receptor*), qui active à son tour une voie de l'apoptose médiée par Bax, d'où l'ovotoxicité constatée (42). Le récepteur Ahr est également activé par la dioxine. Par contre, à ce jour, le ligand naturel endogène du récepteur Ahr n'est pas connu.

En fécondation *in vitro* (FIV), les cohortes étudiées sont beaucoup plus faibles. Il a été décrit une élévation significative du taux de base de FSH plasmatique, une majoration des doses de gonadotrophines nécessaires pour la stimulation alors que moins d'ovocytes sont recueillis et que plus de cycles sont abandonnés, évoquant une diminution de la réserve ovarienne chez la fumeuse (15, 85). Van Voorhis et al. ont montré une diminution du taux d'estradiol dans une série de 499 patientes (66). Une revue récente de la littérature par Zenzes a permis de calculer une diminution du nombre moyen d'ovocytes recueillis de 8 %, passant à 17,2 % quand seules sont prises en compte les patientes qui consomment plus de 10 cigarettes /jour (81). La diminution de la réserve ovarienne chez les patientes fumeuses a été confirmée histologiquement par Westhoff et al. à partir du nombre moyen de follicules par coupe d'ovaires ôtés lors d'une hystérectomie, avec un indice significativement plus bas chez la fumeuse ($6,8 \pm 12,1$ versus $3,4 \pm 5,2$) (73). De plus, il semble exister une synergie entre le facteur âge, pour lequel la relation avec la diminution de la réserve ovarienne est connue, et la consommation tabagique (81). Par contre, la proportion d'ovocytes de maturité complète est augmentée alors que celle d'ovocytes de maturité intermédiaire est diminuée chez les patientes fumeuses. Cette sélection d'ovocytes matures est corrélée à la concentration en cotinine dans le liquide folliculaire dans un travail sur 234 couples et 2020 ovocytes (83). Cela suggère que les ovocytes sont particulièrement vulnérables aux agressions externes immédiatement après la reprise de la méiose, d'où un déficit relatif des ovocytes de maturité intermédiaire et un excès d'ovocytes matures (81). Cette maturité ovocytaire se traduit par une élévation du taux de fertilisation chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (nombre d'embryons/nombre d'ovocytes) dans plusieurs études (23, 28, 52, 59, 64, 67).

Outre la diminution de la réserve ovarienne, d'autres anomalies ovocytaires ont été décrites. L'épaisseur de la zone pellucide serait augmentée, comme le rapportent Shiloh et al. sur une série de 169 femmes et 903 ovocytes, sans différence selon que le tabagisme est actif ou passif (56). Les ovocytes diploïdes seraient majorés proportionnellement à l'importance de l'intoxication tabagique, par immaturité méiotique (non-expulsion du premier globule polaire), ce qui est en contradiction avec les observations précédentes (85).

B. Chez l'homme fumeur

La notion d'un tabagisme masculin allonge également le délai de conception spontanée lorsque la consommation est supérieure à 15 cigarettes par jour (24). L'accès plus facile aux gamètes mâles explique une bibliographie plus fournie sur les effets potentiels du tabac sur ces cellules.

Pour ce qui concerne les paramètres spermioologiques classiques, il est difficile de conclure formellement à une baisse de la numération des spermatozoïdes dans l'éjaculat, en raison de la faible puissance des études et d'une grande variabilité du paramètre. Il semble cependant exister une tendance à la diminution de cette numération (60, 70). Des études chez le rat ayant montré qu'une exposition chronique à la nicotine entraîne une atrophie testiculaire et une altération de la spermatogenèse (72), il est important de tenir compte de la quantité et de la durée du tabagisme (69). Une tendance négative similaire a été notée concernant la vitalité des spermatozoïdes des fumeurs (80). Cependant les résultats de cette étude sont à considérer avec prudence en raison du petit nombre de patients (20 fumeurs et 20 non-fumeurs). Il est par contre à souligner une diminution moindre de la vitalité de spermatozoïdes de non-fumeurs placés dans du plasma séminal de fumeurs. La toxicité du plasma séminal des fumeurs serait donc réversible. La mobilité est, elle aussi, altérée. Certains composants (hydrocarbures, aldéhydes) auraient une action similaire à celle observée au niveau des bronches, à savoir une inhibition du mouvement ciliaire (49). Une étude en microscopie électronique a conforté cette hypothèse en objectivant des anomalies structurales du flagelle, essentiellement au niveau de l'axonème (80). Chez les fumeurs, la tératospermie n'échappe pas aux effets de la cigarette. Plusieurs équipes ont montré une corrélation négative entre consommation de tabac et pourcentage de spermatozoïdes de forme normale (8, 45, 77) avec une relation dose-effet (16).

Les composants de la fumée de cigarette peuvent générer un stress oxydatif qui cause des dommages de l'ADN, en produisant une fragmentation double ou simple brin (54). Le mécanisme de cette fragmentation n'est pas encore bien compris mais il semble lié à la production de radicaux libres. Or le plasma séminal des fumeurs serait plus pauvre en substances anti-oxydantes (19) et les spermatozoïdes matures possèdent très peu de mécanismes de défense pour neutraliser et éliminer les radicaux libres, à la différence de l'ovocyte qui est pourvu d'un système de réparation de l'ADN, qui pourtant ne le met pas à l'abri d'effets délétères du tabac (11).

TABAC ET REPRODUCTION : LA PART DE L'HOMME ET DE LA FEMME

À l'échelon du chromosome, la relation entre fumée de cigarette et aneuploïdies est établie depuis plusieurs années (13). Tous les chromosomes ne semblent pas présenter la même sensibilité aux composants du tabac, une atteinte préférentielle des chromosomes 1 et 13 a été relevée (55), ainsi qu'une augmentation du taux de disomies, augmentation corrélée à la concentration de cotinine dans les urines (53). Ces anomalies seraient liées à l'interférence de certaines substances mutagènes de la fumée de cigarette avec le fuseau méiotique. Le risque d'atteinte des cellules germinales par le tabac semble majoré chez l'homme par rapport à la femme (38) en raison du grand nombre de divisions méiotiques et mitotiques nécessaire à la spermatogenèse, et peut-être à la pauvreté en mécanismes anti-oxydants de défense.

En FIV, comme chez la femme, il a été décrit une diminution des taux de grossesses évolutives à 12 semaines si l'homme fume, sur une série rétrospective de 498 cycles de traitement (36). Sur une autre série de 415 cycles, cette diminution des taux de succès a été objectivée, non seulement en FIV classique (32 % de grossesses cliniques versus 18 % lorsque l'homme fume), mais également en fécondation assistée (ICSI) (38 % de grossesses cliniques versus 22 % si le partenaire fume) (87). Ce mauvais pronostic en AMP a été mis en relation avec l'existence d'un taux élevé de fragmentation de l'ADN, des valeurs supérieures à 30 % semblant compromettre les chances de succès, aussi bien en FIV qu'en ICSI (17, 22, 61).

LES RÉPERCUSSIONS DU TABAGISME SUR LES EMBRYONS

Les études sont peu nombreuses, la recherche sur l'embryon étant très réglementée. Par ailleurs, les travaux ont été réalisés à partir d'embryons issus d'AMP, ce qui représente un biais toutefois incontournable puisque cette analyse est impossible en reproduction naturelle.

A. Tabagisme féminin

Alors que la proportion d'ovocytes matures est plus élevée et le taux de fertilisation plus grand, une diminution des taux de grossesses chez les fumeuses a été rapportée par différentes équipes (9, 39, 66). Les deux méta-analyses déjà citées en fécondation naturelle ont également analysé les études en FIV. Dans le travail de Hugues et

Brennan, les 7 études en FIV ont toutes conclu à une diminution des chances de grossesse avec un OR moyen de 0,57 (IC 95 % (0,42-0,78)) (26). Les conclusions ont été les mêmes dans la méta-analyse d'Augood et al. (2) portant sur 9 études en FIV avec un OR à 0,66 (IC 95 % (0,49-0,88)). Comme en fertilité naturelle, l'effet néfaste du tabac paraît réversible. Ainsi, dans l'étude de Van Voorhis et al., si les taux de grossesses sont diminués de 50 % chez les femmes qui fument au cours du cycle de FIV, ces taux sont identiques aux non-fumeuses chez les femmes qui arrêtent de fumer avant leur traitement (66).

L'apoptose, processus de mort cellulaire programmée, contrôle la normalité des populations cellulaires durant l'embryogenèse (81). Plusieurs études (41, 78) ont montré un effet anti-apoptotique de la nicotine et de la cotinine sur différentes lignées cellulaires. Zenzes et Reed expliquent par ce mécanisme d'inhibition de l'apoptose une augmentation des « beaux » embryons de grade I et II avec l'élévation de la concentration folliculaire de cotinine (81). Les embryons des fumeuses présenteraient une certaine résistance à la fragmentation, mais cette résistance à la mort cellulaire pourrait ainsi faciliter la survie d'embryons porteurs d'anomalies génétiques. Ainsi, une majoration de zygotes triploïdes a été objectivée chez les fumeuses (81).

Ce phénomène pourrait participer, en plus de l'altération de la fonction lutéale, à l'augmentation du taux de fausses couches spontanées chez les fumeuses (23, 26, 44, 52). Le taux de fausses couches spontanées pourrait également être influencé par l'environnement endométrial. L'aspect échographique de l'endomètre ne semble pas modifié (27), mais les taux plasmatiques de *placental protein 14* (PP 14) sont significativement abaissés chez la femme fumeuse en début de grossesse (74). Par ailleurs, comme au niveau ovocytaire, il a été montré une augmentation de l'épaisseur de la zone pellucide des embryons de fumeuses d'où la suggestion de réaliser une éclosion assistée pour faciliter l'implantation (56).

B. Tabagisme masculin

Une augmentation de la fragmentation cellulaire et une morphologie anormale des embryons issus de couples dont l'homme était fumeur ont été rapportées (62). Il existe également une augmentation significative du risque de fausse couche spontanée précoce objectivée sur une cohorte de 526 couples lorsque le conjoint fume plus de 20 cigarettes par jour (68).

LES RÉPERCUSSIONS DU TABAGISME SUR LES ENFANTS

A. Tabagisme féminin

Outre les pathologies gravidiques liées au tabac, qui ne seront pas exposées ici, l'exposition prénatale au tabac majore le risque de mort subite du nourrisson (37) mais aussi le taux de mortalité infantile au cours de la première année de vie dans une série danoise de 25 102 enfants issus d'une grossesse monofœtale (76). Par ailleurs, les bébés de mères fumeuses présentent des symptômes de manque pendant les premiers jours de vie (21), puis ultérieurement seront plus à risque de développer un syndrome d'hyperactivité (47, 63). Le risque de développer d'une dépendance à la nicotine à l'adolescence (14) et à l'âge adulte (7) est aussi majoré dans la descendance de mères fumeuses.

Une étude récente sur 1770 jeunes hommes a conclu à une association entre exposition in utero au tabac maternel et altération des paramètres spermiologiques d'une part, et diminution de taille des testicules d'autre part (32). Sur le versant féminin, les ovocytes sont particulièrement sensibles à l'exposition tabagique au cours de la vie fœtale au stade diplotène de la première division méiotique (43). Plusieurs travaux ont analysé la fécondité des filles exposées in utero au tabagisme maternel. En 1989, une étude prospective sur 221 couples avait montré une diminution de la fécondité chez les femmes exposées in utero à la fumée de cigarette de leur mère (71). Cette notion a été confirmée sur une plus large série danoise de 430 couples (31). Ainsi, le tabagisme maternel, outre ses conséquences néfastes sur l'organisme de la fumeuse, aurait des effets à long terme sur les capacités de reproduction de la descendance.

Nous n'insisterons pas sur la majoration connue des affections de l'arbre respiratoire chez les enfants. En effet, des études animales ont confirmé que l'exposition au tabagisme in utero a un effet délétère sur le développement pulmonaire fœtal (35). Quant aux risques de retentissement sur le développement intellectuel et de majoration de certains cancers, les études épidémiologiques actuelles ne sont pas consensuelles, compliquées par les biais de recrutement évoqués plus haut.

B. Tabagisme masculin

Plusieurs équipes ont noté une relation entre tabagisme paternel et apparition de cancers chez les enfants (57). Une étude de Ji et al., sur 642 enfants de 0 à 5 ans avec un père fumeur avant la conception et une mère non fumeuse, a montré une association entre tabagisme paternel et augmentation de leucémies aiguës ou lymphomes. Par contre, lorsque le tabagisme paternel a débuté après la naissance, cette augmentation n'est pas observée (33). D'autres auteurs ont noté une prévalence plus élevée de tumeurs cérébrales sur une population de 3600 enfants (30).

LES STRATÉGIES THÉRAPEUTIQUES

La première étape de la prise en charge passe par une sensibilisation du couple, de l'homme et/ou la femme, à la nécessité d'un sevrage tabagique complet et définitif. Une prise en charge en consultation de tabacologie et/ou un soutien grâce à des associations d'aide à l'arrêt du tabac doivent être proposés.

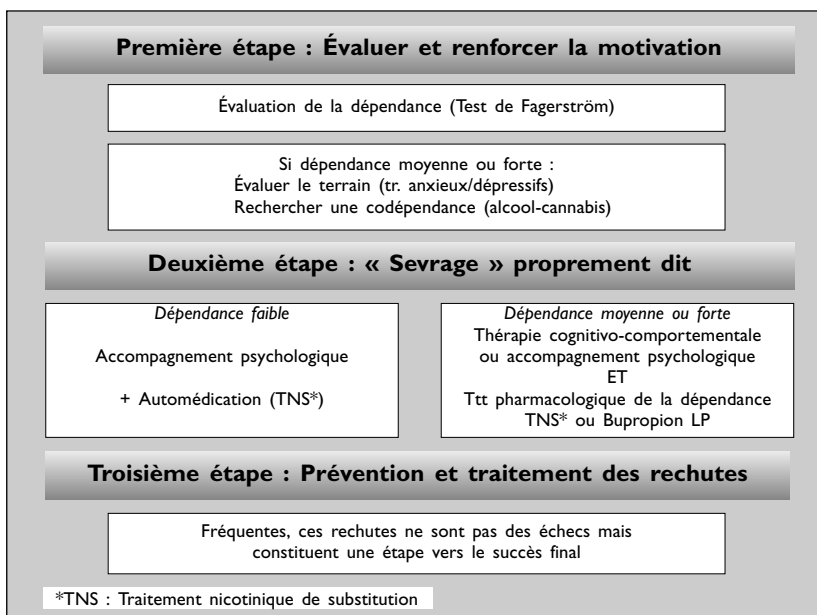
Lorsque le couple est engagé dans cette démarche, il est possible d'adjoindre un traitement médicamenteux complémentaire à visée anti-oxydante. Il semble que cette thérapeutique puisse en particulier diminuer le taux de fragmentation de l'ADN générée par les radicaux libres dans les spermatozoïdes (86). Cette piste thérapeutique n'a pas été testée chez la femme, mais poserait des difficultés pour contrôler son efficacité, hors AMP, en raison des difficultés d'accessibilité des gamètes féminins. Il convient d'associer tous les jours 150 mg de vitamine A, 400 mg de vitamine C, 400 mg de vitamine E, 60 mg de β -carotène, 50 mg de zinc et 0,4 mg de sélénium. Ce traitement est prescrit par voie orale pendant au moins 6 mois (soit deux cycles de spermatogenèse). À l'issue, un contrôle du taux de fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes est effectué et si la diminution du taux de fragmentation n'est pas suffisante, le traitement est reconduit, en l'absence d'une grossesse spontanée dans l'intervalle.

CONCLUSION

Alors que les équipes d'AMP s'engagent dans des stratégies diagnostiques, très complexes parfois, pour tenter d'obtenir quelques grossesses supplémentaires, la prise en charge du tabagisme du couple est souvent laissée pour compte. L'analyse de la littérature, malgré ses contradictions et ses imperfections, illustre l'impact négatif de la cigarette sur la fonction de reproduction, tant chez la femme que chez l'homme, ainsi que les risques potentiels pour la descendance.

Il est donc impératif de proposer une prise en charge active de cette addiction, basée sur la motivation des équipes médicales et l'information des couples, alors que notre société assume une prise en charge à 100 % des frais médicaux liés à la stérilité. L'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) a publié en 2003 une recommandation de bonne pratique sur les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac qui guide le praticien pour réussir cette prise en charge (Tableau I) (1).

Tableau I. Les différentes étapes d'aide à l'arrêt du tabac, d'après la Recommandation de Bonne Pratique de l'AFSSAPS (1)



Résumé

La relation tabac-santé est de plus en plus perçue comme négative, mais les impacts de la fumée de cigarette sur la reproduction, en dehors de la grossesse elle-même, sont peu considérés, non seulement par le public mais aussi par les professionnels. Or l'analyse de la littérature permet de conclure à un effet négatif du tabagisme, actif ou passif, aussi bien féminin que masculin sur la reproduction. En fertilité spontanée, le tabagisme féminin ou masculin est responsable d'un retard de conception. Chez les femmes fumeuses, la ménopause survient en moyenne 2 ans plus tôt. Les paramètres spermio-logiques classiques (numération, vitalité, mobilité, morphologie) sont également modifiés chez l'homme fumeur. Dans les deux sexes, le tabac induit un stress oxydatif au niveau des gamètes qui cause des dommages de l'ADN. En fécondation in vitro, moins d'ovocytes sont recueillis chez la femme fumeuse, mais la fragmentation embryonnaire est inhibée par le tabac, permettant la survie d'embryons génétiquement altérés. Au total les taux de grossesses évolutives sont abaissés, aussi bien lorsque la femme fume que lorsque seul un tabagisme masculin est pris en compte. Les effets sur la descendance ne sont pas encore totalement cernés. En dehors des pathologies de l'arbre respiratoire, l'exposition pré-natale au tabac majore le risque de mort subite du nourrisson et le taux de mortalité infantile durant la première année de vie. Le risque de dépendance à la nicotine à l'adolescence et à l'âge adulte est aussi majoré. La fécondité des garçons et des filles exposés in utero au tabagisme maternel est diminuée. Enfin, la majoration de certains cancers serait possible. Il est donc impératif de proposer une prise en charge active de cette addiction comme préalable à toute AMP. Le temps premier consiste à convaincre le sujet fumeur de la nécessité d'un sevrage, des médications anti-oxydantes pouvant être prescrites dans un second temps.

Bibliographie

1. AFSSAPS 2003. Les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de l'aide à l'arrêt du tabac. <http://afssaps.sante.fr/pdf/5/rbp/tabgem.pdf>. (Page consultée le 5 août 2004).
2. Augood C, K Duckitt, AA Templeton. 1998. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 13: 1532-9.
3. Barbieri RL, PM McShane, KJ Ryan. 1986. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 46: 232-6.
4. Baromètre santé 2000. Vanves : CFES : 2001. Volume 1. Méthode. Guilbert P, Baudier F, Gautier A, Goubert AC, Arwidson P, Janvrin MP : 144 p. Volume 2. Résultats. Guilbert P, Baudier F, Gautier A (sous la dir.) : 480 p.
5. Bolumar F, J Olsen, J Boldsen. 1996. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol* 143: 578-87.
6. Brambilla DJ, SM McKinlay. 1989. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 42: 1031-9.
7. Buka SL, ED Shenassa, R Niaura. 2003. Elevated risk of tobacco dependence among offspring of mothers who smoked during pregnancy: a 30-year prospective study. *Am J Psychiatry* 160: 1978-84.
8. Chia SE, CN Ong, FM Tsakok. 1994. Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Arch Androl* 33: 163-8.
9. Crha I, D Hrubá, J Fiala, P Ventruba, J Zakova, M Petrenko. 2001. The outcome of infertility treatment by in-vitro fertilisation in smoking and non-smoking women. *Cent Eur J Public Health* 9: 64-8.
10. Curtis KM, DA Savitz, TE Arbuckle. 1997. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 146: 32-41.
11. de Lamirande E, C Gagnon. 1995. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod* 10 Suppl 1: 15-21.
12. de Mouzon J, A Spira, D Schwartz. 1988. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol* 17: 378-84.
13. Dellarco VL, KH Mavournin, MD Waters. 1986. Aneuploidy Data Review Committee: summary compilation of chemical data base and evaluation of test methodology. *Mutat Res* 167: 149-69.
14. DiFranza JR, CA Aligne, M Weitzman. 2004. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. *Pediatrics* 113: 1007-15.
15. El-Nemr A, T Al-Shawaf, L Sabatini, C Wilson, A M Lower, J G Grudzinskas. 1998. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod* 13: 2192-8.
16. Evans HJ, J Fletcher, M Torrance, TB Hargreave. 1981. Sperm abnormalities and cigarette smoking. *Lancet* 1: 627-9.
17. Evenson DP, LK Jost, D Marshall, MJ Zinaman, E Clegg, K Purvis, P de Angelis, OP Claussen. 1999. Utility of the sperm chromatin structure assay as a diagnostic and prognostic tool in the human fertility clinic. *Hum Reprod* 14: 1039-49.
18. Fotherby K. 1990. Interactions with oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 163: 2153-9.
19. Fraga CG, PA Motchnik, A @J Wyrobek, DM Rempel, BN Ames. 1996. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res* 351: 199-203.
20. Gocze PM, I Szabo, DA Freeman. 1999. Influence of nicotine, cotinine, anabasin and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol* 13: 266-72.
21. Godding V, C Bonnier, L Fiasse, M Michel, E Longueville, P Lebecque, A Robert, L Galanti. 2004. Does in utero exposure to heavy maternal smoking induce nicotine withdrawal symptoms in neonates? *Pediatr Res* 55: 645-51.
22. Guerin JF, M Benchaib. 2003. Are IVF results predictable through the analysis of sperm DNA fragmentation? *Gynecol Obstet Fertil* 31: 1058-60.
23. Harrison KL, TM Breen, JF Hennessey. 1990. The effect of patient smoking habit on the

- outcome of IVF and GIFT treatment. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 30: 340-2.
24. Hassan MA, SR Killick. 2004. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 81: 384-92.
 25. Herriot A, WZ Billewicz, FE Hytten. 1962. Cigarette smoking in pregnancy. *Lancet* 1: 771-3.
 26. Hughes EG, BG Brennan. 1996. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 66: 679-89.
 27. Hughes EG, J Yeo, P Claman, EV YoungLai, MA Sagle, S Daya, JA Collins. 1994. Cigarette smoking and the outcomes of in vitro fertilization: measurement of effect size and levels of action. *Fertil Steril* 62: 807-14.
 28. Hughes EG, EV YoungLai, SM. Ward. 1992. Cigarette smoking and outcomes of in vitro fertilization and embryo transfer: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 7: 358-61.
 29. Hull MG, K North H Taylor, A Farrow, WC Ford. 2000. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 74: 725-33.
 30. Huncharek M, B Kupelnick, H Klassen. 2001. Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis. *In Vivo* 15: 535-41.
 31. Jensen TK, TB Henriksen, NH Hjollund, T Scheike, H Kolstad, A Giwercman, E Ernst, J P Bonde, NE Skakkebaek, J Olsen. 1998. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 148: 992-7.
 32. Jensen TK, N Jorgensen, M Punab, TB Haugen, J Suominen, B Zilaitiene, A Horte, AG Andersen, E Carlsen, O Magnus, V Matulevicius, I Neramo, M Vierula, N Keiding, J Toppari, NE Skakkebaek. 2004. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: a cross-sectional study of 1,770 young men from the general population in five European countries. *Am J Epidemiol* 159: 49-58.
 33. Ji BT, XO Shu, MS Linet, WZheng, S Wacholder, YT Gao, DM Ying, F Jin. 1997. Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J Natl Cancer Inst* 89: 238-44.
 34. Jick H, J Porter. 1977. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet* 1: 1354-5.
 35. Joad JP. 2000. Smoking and pediatric respiratory health. *Clin Chest Med* 21: 37-46, vii-viii.
 36. Joesbury KA, WR Edirisinghe, MR Phillips, J L Yovich. 1998. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 13: 1506-13.
 37. Kahn A, J Groswasser, P Franco, S Scaillet, T Sawaguchi, I Kelmanson, B Dan. 2004. Sudden infant deaths: stress, arousal and SIDS. *Pathophysiology* 10: 241-252.
 38. Kessels K. 1997. More mutations in males. *Nature* 390: 236.
 39. Klonoff-Cohen, H, L Natarajan, R Marrs, B Yee. 2001. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 16: 1382-90.
 40. MacMahon B, D Trichopoulos, P Cole, J Brown. 1982. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med* 307: 1062-5.
 41. Marana HR, JM Andrade, GA Martins, JS Silva, MA Sala, SP Cunha. 1998. A morphometric study of maternal smoking on apoptosis in the syncytiotrophoblast. *Int J Gynaecol Obstet* 61: 21-7.
 42. Matikainen T, GI Perez, A Jurisicova, JK Pru, JJ Schlezinger, HY Ryu, JLaine, TSakai, SJ Korsmeyer, RF Casper, DH Sherr, J Tilly. 2001. Aromatic hydrocarbon receptor-driven Bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. *Nat Genet* 28: 355-60.
 43. Mattison DR 1993. Sites of female reproductive vulnerability: implications for testing and risk assessment. *Reprod Toxicol* 7 Suppl 1: 53-62.
 44. Maximovich A, SA Beyler. 1995. Cigarette smoking at time of in vitro fertilization cycle initiation has negative effect on in vitro fertilization-embryo transfer success rate. *J Assist Reprod Genet* 12: 75-7.
 45. Merino G, SC Lira, JC Martinez-Chequer. 1998. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. *Arch Androl* 41: 11-5.
 46. Midgette AS, JA Baron. 1990. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology* 1: 474-80.
 47. Olds D. 1997. Tobacco exposure and

TABAC ET REPRODUCTION : LA PART DE L'HOMME ET DE LA FEMME

- impaired development : a review of the evidence. *MMDD Res Rev* 3: 257-69.
48. Pacifici R, I Altieri, L Gandini, A Lenzi, AR Passa, S Pichini, M Rosa, P Zuccaro, F Dondero. 1995. Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environ Res* 68: 69-72.
49. Pacifici R, I Altieri, L Gandini, A Lenzi, S Pichini, M Rosa, P Zuccaro, F Dondero. 1993. Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit* 15: 358-63.
50. Paksy K, K Rajczyk, Z Forgacs, P Lazar, A Bernard, I Gati, G S Kaali. 1997. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *J Appl Toxicol* 17: 321-7.
51. Paszkowski T, RN Clarke, MD Hornstein. 2002. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod* 17: 921-5.
52. Pattinson HA, PJ Taylor, MH Pattinson. 1991. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 55: 780-3.
53. Rubes J, X Lowe, D Moore 2nd, S Perreault, V Slott, D Evenson, SG Selevan, AJ Wyrobek. 1998. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 70: 715-23.
54. Saleh RA, A Agarwal, RK Sharma, DR Nelson, AJ Thomas Jr. 2002. Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril* 78: 491-9.
55. Shi Q, E Ko, L Barclay, T Hoang, A Rademaker, R Martin. 2001. Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol Reprod Dev* 59: 417-21.
56. Shiloh H, S Lahav-Baratz, M Koifman, D Ishai, D Bidder, Z Weiner-Meganzi, M Dirnfeld. 2004. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod* 19: 157-9.
57. Sorahan T, PA McKinney, JR Mann, RJ Lancashire, CA Stiller, JM Birch, HE Dodd, RA Cartwright. 2001. Childhood cancer and parental use of tobacco: findings from the inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC). *Br J Cancer* 84: 141-6.
58. Stahlmann E. 1965. The dangers of cigarette smoking for the female sex. *Landartz* 41: 688.
59. Sterzik K, E Strehler, M De Santo, N Trumpp, M Abt, B Rosenbusch, A Schneider. 1996. Influence of smoking on fertility in women attending an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 65: 810-4.
60. Stillman RJ, MJ Rosenberg, BP Sachs. 1986. Smoking and reproduction. *Fertil Steril* 46: 545-66.
61. Sun JG, A Jurisicova, RF Casper. 1997. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod* 56: 602-7.
62. Tarin JJ. 1996. Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos. *Mol Hum Reprod* 2: 717-24.
63. Thapar A, T Fowler, F Rice, J Scourfield, M van den Bree, H Thomas, G Harold, D Hay. 2003. Maternal smoking during pregnancy and attention deficit hyperactivity disorder symptoms in offspring. *Am J Psychiatry* 160: 1985-9.
64. Trapp M, P Kemeter, W Feichtinger. 1986. Smoking and in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1: 357-8.
65. van Noord PA, JS Dubas, M Dorland, H Boersma, E te Velde. 1997. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 68: 95-102.
66. Van Voorhis BJ, JD Dawson, DW Stovall, AE Sparks, CH Syrop. 1996. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 88: 785-91.
67. Van Voorhis BJ, CH Syrop, DG Hammitt, MS Dunn, GD Snyder. 1992. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 58: 981-5.
68. Venners SA, X Wang, C Chen, L Wang, D Chen, W Guang, A Huang, L Ryan, J O'Connor, B Lasley, J Overstreet, A Wilcox, X Xu. 2004. Paternal smoking and pregnancy loss: a prospective study using a biomarker of pregnancy. *Am J Epidemiol* 159: 993-1001.
69. Vine MF. 1996. Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 19: 323-37.
70. Vine MF, BH Margolin, HI Morrison, BS Hulka. 1994. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 61: 35-43.
71. Weinberg CR, A @J Wilcox, DD Baird. 1989. Reduced fecundability in women with prenatal exposure to cigarette smoking. *Am J Epidemiol* 129: 1072-8.

MONNIER-BARBARINO & COLL.

72. Weisberg E. 1985. Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil* 3: 175-86.
73. Westhoff C, P Murphy, D Heller. 2000. Predictors of ovarian follicle number. *Fertil Steril* 74: 624-8.
74. Wheeler T, T Chard, F Anthony, C Osmond. 1995. Relationships between the uterine environment and maternal plasma concentrations of insulin-like growth factor binding protein-1 and placental protein 14 in early pregnancy. *Hum Reprod* 10: 2700-4.
75. WHO. 1997. Tobacco on health. A global status report., Geneva (Switzerland).
76. Wisborg K, U Kesmodel, TB Henriksen, SF Olsen, NJ Secher. 2001. Exposure to tobacco smoke in utero and the risk of stillbirth and death in the first year of life. *Am J Epidemiol* 154: 322-7.
77. Wong WY, CM Thomas, HM Merkus, GA Zielhuis, WH Doesburg, RP Steegers-Theunissen. 2000. Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril* 74: 930-5.
78. Wright SC, J Zhong, H Zheng, JW Larrick. 1993. Nicotine inhibition of apoptosis suggests a role in tumor promotion. *Faseb J* 7: 1045-51.
79. Younglai EV, WG Foster, EG Hughes, K Trim, JF Jarrell. 2002. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol* 43: 121-6.
80. Zavos P M, J R Correa, S Antypas, P N Zarmakoupis-Zavos, C N Zarmakoupis. 1998. Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril* 69: 425-9.
81. Zenzes M T. 2000. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 6: 122-31.
82. Zenzes M T, L A Puy, R Bielecki. 1997. Immunodetection of cotinine protein in granulosa-lutein cells of women exposed to cigarette smoke. *Fertil Steril* 68: 76-82.
83. Zenzes M T, T E Reed, R F Casper. 1997. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 12: 1736-41.
84. Zenzes M T, T E Reed, P Wang, J Klein. 1996. Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril* 66: 614-9.
85. Zenzes M T, P Wang, R F Casper. 1995. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 10: 3213-17.
86. Zhang J, S Jiang, R R Watson. 2001. Antioxidant supplementation prevents oxidation and inflammatory responses induced by sidestream cigarette smoke in old mice. *Environ Health Perspect* 109: 1007-9.
87. Zitzmann M, C Rolf, V Nordhoff, G Schrader, M Rickert-Fohring, P Gassner, H M Behre, R R Greb, L Kiesel, E Nieschlag. 2003. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 79 Suppl 3: 1550-4.