

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur F. Puech*

**EXTRAIT des  
Mises à jour  
en gynécologie médicale  
Volume 2010**

**Publié le 10 décembre 2010**

—



*TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2010*

# Tabac, grossesse extra-utérine et fausse couche spontanée. *Revue de la littérature*

E. BENTIVEGNA <sup>1</sup>, H. FERNANDEZ <sup>1, 2, 3</sup>  
(Le Kremlin-Bicêtre)

## *Résumé*

*Introduction - Le tabac a un effet négatif sur la fertilité, la grossesse et l'état néonatal. Bien que les données scientifiques à ce sujet soient nombreuses, la prévalence des femmes qui fument reste encore élevée. Le but de cette revue est de faire le point sur la corrélation entre tabac et GEU et tabac et FCS.*

*Méthodes - Il s'agit d'une revue systématique de la littérature concernant la corrélation entre tabac et GEU et tabac et FCS. La recherche a été réalisée sur la base des données Medline en utilisant les mots clés [smoking AND ectopic pregnancy] et [smoking AND miscarriage]. Concernant le premier sujet, 131 citations ont été retrouvées de 1964 à 2010. Pour le deuxième sujet, 382 citations sont rapportées de 1966 à 2010.*

- 1 - Hôpital Bicêtre - APHP - Service de gynécologie-obstétrique - 78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre
- 2 - Université Paris-Sud 11 - 63 rue Gabriel Péri - 94276 Le Kremlin-Bicêtre
- 3 - Hôpital Bicêtre - Université Paris-Sud 11 - INSERM U1018 - 78 rue du Général Leclerc - 94270 Le Kremlin-Bicêtre

Correspondance : Pr Hervé Fernandez - herve.fernandez@bct.aphp.fr

*Résultats - Pour la corrélation entre tabac et GEU, les dix-neuf travaux analysés sont tous en faveur d'une relation causale. La corrélation entre tabac et FCS a été retrouvée dans treize des dix-neuf articles sélectionnés et analysés.*

*Conclusions - D'après cette revue systématique de la littérature, il existe sans doute une relation causale entre la consommation de tabac et le risque de GEU et FCS. Les données présentes dans la littérature témoignent d'une corrélation sur des bases statistiquement significatives, et les études in vitro et in vivo montrent l'effet négatif du tabac sur la fonction reproductive.*

*Mots clés : tabac, grossesse extra-utérine, fausse couche spontanée, facteur de risque*

### **Déclaration publique d'intérêt**

Je soussigné, Pr Hervé Fernandez, déclare ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou autre) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

## **INTRODUCTION**

L'effet négatif du tabac sur la santé est universellement connu et documenté par de nombreuses études. Néanmoins, sa consommation demeure une habitude fréquente dans la société actuelle, malgré l'interdiction de toute publicité depuis 1991. Bien qu'il s'agisse d'un sujet largement étudié, le tabac continue à susciter un intérêt en épidémiologie et en médecine car la réelle prévalence de sa consommation et tous les effets sur la santé ne sont pas à ce jour complètement maîtrisés.

L'objectif de cette revue systématique est de recueillir les données présentes dans la littérature concernant la corrélation entre la consommation de tabac et la survenue d'une grossesse extra-utérine (GEU), et entre la consommation de tabac et la survenue d'une fausse couche spontanée (FCS). Ce travail nécessitait un résumé sur l'état des connaissances sur la prévalence de la consommation de tabac, les effets sur la fertilité et la grossesse, et les mécanismes physiopathologiques concernés.

## 1. PRÉVALENCE DE LA CONSOMMATION DU TABAC

D'après l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le tabac est actuellement responsable de près de 5 millions de décès par an dans le monde.

Dans le rapport *Tobacco Control Country Profiles* (TCCP) [1] rassemblant les données de 196 pays en 2003, 1,3 milliard de personnes fument du tabac (1 milliard d'hommes et 300 millions de femmes). La prévalence est globalement plus élevée chez les hommes (47 %) que chez les femmes (12 %), mais une augmentation de l'incidence chez les femmes a été mise en évidence dans les pays en voie de développement.

En France, d'après l'enquête *EROPP 2002* [2], près de 12 millions de personnes parmi les 18 à 75 ans sont des fumeurs réguliers. Selon le *Baromètre Santé 2000* [3], il s'agit de 33 % de la population masculine et de 26 % de la population féminine. Ce pourcentage est particulièrement élevé pour les moins de 35 ans et décroît ensuite régulièrement avec l'âge, chez les hommes comme chez les femmes.

Dans le dernier rapport sur la santé périnatale en France en 2004-2005 et d'après les résultats du réseau sentinelle *Audipog* [4], la consommation de tabac pendant la grossesse reste préoccupante : le taux de femmes fumant plus de dix cigarettes par jour est environ de 5 % et celui de femmes fumant moins de dix cigarettes par jour de 12 %.

Une enquête française [5] en cours de publication retrouve une tendance à la baisse de la consommation de tabac chez les femmes enceintes. Le pourcentage de fumeuses en cours de grossesse a augmenté entre 1972 (9,3 %) et 1995 (25,2 %) et s'est stabilisé jusqu'en 1998 (25,1 %). Une diminution significative de la consommation a été relevée en 2003 (21 %) et elle est plus marquée chez les femmes de 25-34 ans, mariées, primipares, avec un bon niveau d'études. Cette évolution est donc associée à une aggravation des différences sociales.

### 1.1. Tabac et fertilité

Une cigarette contient plus de 4 000 produits chimiques parmi lesquels au moins 43 sont reconnus comme carcinogènes [6]. La nicotine a une demi-vie d'1 à 2 h, est métabolisée au niveau hépatique, et a une élimination rénale. Le passage placentaire permet d'atteindre une concentration dans le sang fœtal 15 % plus élevée que dans le sang maternel [7].

Il est désormais acquis que le tabac est un facteur majeur d'hypofertilité : il réduit le taux de grossesse spontanée et le taux de succès en PMA, il augmente le risque de grossesse extra-utérine et de fausse couche spontanée.

D'après une méta-analyse de 12 études [8], il est rapporté chez les fumeuses un risque d'infertilité augmenté de 1,6 (OR 1,6, 95 % CI = 1,34-1,91).

La plus récente méta-analyse de 21 études [9] sur l'effet du tabac dans les résultats de la prise en charge en procréation médicalement assistée retrouve chez les fumeuses un taux de grossesse à terme par cycle de FIV diminué par rapport aux non-fumeuses (OR 0,56, 95 % CI = 0,43-0,73 et OR 0,54, 95 % CI = 0,30-0,99 respectivement).

## 1.2. Tabac et grossesse

La recherche par mots clés [smoking AND pregnancy] dans la base de données Medline retrouve plus de 11 000 citations. Malgré la présence d'une si vaste documentation scientifique sur les risques corrélés à la consommation du tabac en cours de grossesse, le problème est encore loin d'être résolu.

De nombreuses stratégies ont été étudiées pour aider au sevrage du tabac en cours de grossesse. Une méta-analyse de 34 études retrouve un taux de sevrage tabagique en cours de grossesse supérieur chez les femmes qui ont bénéficié d'une intervention comportementale et/ou médicale par rapport à celles qui n'en ont pas eu (16 % *versus* 9 %) [10].

La consommation du tabac en cours de grossesse a une répercussion pas seulement sur la santé maternelle, mais surtout sur l'évolution de la grossesse et sur l'état néonatal.

D'après Roelands *et al.* [11], les fumeuses en cours de grossesse sont plus exposées à un risque de pathologie thrombo-embolique (thrombose veineuse profonde, accident vasculo-cérébral, embolie pulmonaire, infarctus du myocarde), de complications pulmonaires (asthme, grippe, bronchite) et d'infections (pyélonéphrite).

La grossesse est plus fréquemment compliquée d'un diabète gestationnel, d'une prééclampsie, d'une rupture prématurée des membranes, d'un accouchement prématuré, d'un hématome rétroplacentaire, d'un placenta praevia et d'une hémorragie de la délivrance [11, 12].

L'exposition au tabac *in utero* est corrélée au risque de retard de croissance intra-utérin, augmente la mortalité et la morbidité

néonatales, augmente le risque de syndrome de mort subite du nourrisson [12].

## 2. MÉTHODES

Il s'agit d'une revue systématique de la littérature concernant la corrélation entre tabac et grossesse extra-utérine et tabac et fausse couche spontanée.

La recherche a été réalisée sur la base de données Medline en utilisant les mots clés [smoking AND ectopic pregnancy] et [smoking AND miscarriage].

Concernant le premier sujet, 131 citations de 1964 à 2010 ont été retrouvées. Pour le deuxième sujet, 382 citations sont rapportées de 1966 à 2010.

Les articles ont été sélectionnés après lecture des abstracts et ceux, en langue anglaise et française, présentant des données statistiques ont été analysés en détail.

## 3. RÉSULTATS

Les enquêtes sélectionnées sont fondamentalement des études rétrospectives cas-témoins. Dans les différentes études, les auteurs ont utilisé le modèle de régression logistique multiple pour ajuster le risque lié au tabac par rapport aux autres facteurs de risque confondants corrélés à GEU et FCS.

### 3.1. Corrélation entre tabac et grossesse extra-utérine

La grossesse extra-utérine est une grossesse localisée à l'extérieur de la cavité utérine et dans plus de 98 % de cas se situe au niveau de la trompe utérine [13].

En Europe et aux États-Unis, la GEU a une incidence d'environ 1-2 % des grossesses et reste actuellement la première cause de mortalité maternelle du premier trimestre de la grossesse [14]. En France, environ 20 grossesses sur 1 000 se révèlent extra-utérines [15]

et la mortalité est de 3,5 % des décès maternels avec 16 décès de 2001 à 2006 [16].

Les facteurs de risque principalement corrélés à la GEU, étudiés dans de nombreuses enquêtes sont les maladies sexuellement transmissibles et leurs complications, les antécédents de chirurgie, les antécédents de GEU et de fausse couche spontanée, l'utilisation d'un dispositif intra-utérin, le tabac, le recours à la procréation médicalement assistée et l'âge [17].

La relation causale entre GEU et cigarette a fait l'objet de nombreuses études. Dans notre revue systématique de la littérature, nous avons sélectionné quinze enquêtes cas-témoins qui rapportent des données statistiques sur cette corrélation (Tableau 1), deux méta-analyses et deux articles, ni en français ni en anglais, qui traitent du sujet.

*Ci-dessous un résumé des données de chaque article analysé.*

Chow WH *et al.* [18] ont comparé 192 femmes ayant eu une GEU traitée dans un des cinq hôpitaux de Seattle, avec un groupe de contrôle de 559 femmes. Les fumeuses présentaient un risque majeur de GEU par rapport à celles non exposées à ce facteur (OR ajusté = 2,2 ; 95 % CI 1,4-3,4). Le risque pour les femmes qui avaient arrêté de fumer avant la conception était encore supérieur au groupe de contrôle (OR = 1,6 ; 95 % CI 1,0-2,8).

Handler *et al.* [19], dans une large étude cas-témoins basée sur les données d'un registre périnatal, ont comparé une population de 634 GEU avec un groupe de contrôle de 4 287 femmes. Une corrélation positive a été retrouvée entre tabac et GEU (OR = 2,5, 95 % CI = 1,9-3,2) avec un effet dose-dépendant.

Stergachis *et al.* [20], dans leur étude cas-témoins, comparent 274 femmes traitées pour GEU avec un groupe de contrôle de 727 femmes. Le risque de GEU chez les fumeuses était 1,3 fois plus élevé par rapport aux non-fumeuses (95 % CI 1,0-1,8). Le fait de fumer au moment de la conception augmente le risque de GEU de 40 %.

Kalandidi *et al.* [21], dans une étude cas-témoins visant à trouver une corrélation entre antécédents de FCS et GEU chez 70 patientes et 133 témoins, retrouvent un risque majeur de GEU chez les fumeuses (OR ajusté = 2,35 ; 95 % CI 1,19-4,67).

Tableau 1 - Études cas-témoins sur l'association entre tabac et grossesse extra-utérine

Étude	Type étude	Cas	Témoins	OR	IC 95 %	p
Chow <i>et al.</i> [18] 1988	rétrospective	192	459	2,2 *	1,4-3,4	-
Handler <i>et al.</i> [19] 1989	rétrospective	634	4 287	2,5 * < 10 cg/j 1,4 * 10-19 cg/j 2,3 * 20-29 cg/j 3,2 * > 30 cg/j 5 *	1,9-3,2 0,8-2,5 1,5-3,4 2,3-4,7 2,9-8,7	-
Stergachis <i>et al.</i> [20] 1991	rétrospective	274	727	1,3	1-1,8	-
Kalandidi <i>et al.</i> [21] 1991	rétrospective	70	133	2,35 *	1,19-4,67	-
Coste <i>et al.</i> [22] 1991	rétrospective	279	279	1,68 * 1-10 cg/j 1,3 * 11-20 cg/j 1,95 * > 20 cg/j 2,49 *	1,11-2,55 0,73-2,32 1,14-3,34 0,79-7,82	-
Phillips <i>et al.</i> [23] 1992	rétrospective	69	101	2,4 * 1-11 cg/j 3,2 * 11-20 cg/j 3,2 * > 20 cg/j 1,4 *	1,2-5,1 1,1-8,9 0,6-18,1 0,4-5,3	-
Parazzini <i>et al.</i> [24] 1992	rétrospective	120	209	1-10 cg/j 0,8 * > 10 cg/j 1,1 * < 10 ans 0,5 * > 10 ans 2,1 *	0,4-1,6 0,6-2,6 0,2-1,1 0,9-4,9	-
Job-Spira <i>et al.</i> [25] 1993	rétrospective	624	1 247	1-9 cg/j 1,6 * 10-19 cg/j 1,5 * > 19 cg/j 2,6 *	1,2-2,3 1,1-2,2 1,6-4	-
Nyongo <i>et al.</i> [26] 1994	rétrospective	72	72	2,1	-	0,04
Saraiya <i>et al.</i> [27] 1998	rétrospective	196	1 119	1,9 * 1-5 cg/j 1,6 * 6-10 cg/j 1,7 * 11-20 cg/j 3,5 *	1,4-2,7 0,9-2,9 1,1-2,8 1,4-8,6	-
Bouyer <i>et al.</i> [28] 1998	rétrospective	1 366	2 445	1-9 cg/j 1,5 * 10-19 cg/j 2,0 * ≥ 20 cg/j 2,5 *	-	-
Bouyer <i>et al.</i> [17] 2003	rétrospective	803	1 683	1-9 cg/j 1,7 * 10-19 cg/j 3,1 * ≥ 20 cg/j 3,9 *	1,2-2,4 2,2-4,3 2,6-5,9	-
Karaer <i>et al.</i> [29] 2006	prospective	225	375	1,7 *	-	-
Weigert <i>et al.</i> [30] 2008	rétrospective	633	211	-	-	< 0,0028
Roelands <i>et al.</i> [11] 2009	rétrospective	2 122	11 566	5,4	4,6-6,3	-

OR : odds ratio ; \* : OR ajusté ; IC : intervalle de confiance ; cg : cigarette ; - : donnée non disponible ou non rapportée



Coste *et al.* [22] ont comparé 279 femmes traitées chirurgicalement pour une GEU dans sept maternités de Paris, avec 279 contrôles. Le tabac augmente significativement le risque de GEU et une relation dose-effet a été retrouvée.

Phillips *et al.* [23] ont étudié la corrélation entre GEU et trois facteurs de risque (tabac, infection à Chlamydia et vaginose) dans un groupe de 69 femmes comparées à 101 contrôles. Le OR ajusté pour le tabac était 2,4 (95 % CI 1,2-5,1). Les deux autres facteurs n'étaient pas corrélés positivement et il n'a pas été retrouvé de relation dose-effet.

Parazzini *et al.* [24], dans une étude cas-témoins sur un groupe de 120 femmes et 209 contrôles, retrouvent un risque de 40 % plus élevé chez les fumeuses avec une corrélation dose-effet. Néanmoins, cette corrélation n'est plus retrouvée après ajustement pour des facteurs confondants.

Job-Spira *et al.* [25] ont comparé 624 cas avec 1 247 contrôles retrouvant différents facteurs de risque pour GEU. Le tabac avait une corrélation positive avec un effet dose-dépendant.

Nyong'o *et al.* [26] retrouvent, dans une étude sur 72 cas et égaux témoins, une corrélation positive entre GEU et tabac.

Saraiya *et al.* [27], dans une étude cas-témoins sur 196 cas et 119 contrôles, mettent en évidence le fait que le tabac soit un facteur de risque pour GEU et que son effet soit dose-dépendant.

Bouyer *et al.* [28], analysant les données de trois enquêtes cas-témoins réalisées de 1988 à 1996 et le registre des GEU en Auvergne entre 1992 et 1995, retrouvent que le risque de GEU est multiplié par un facteur d'environ 1,5 pour les fumeuses de 1 à 9 cigarettes par jour, par 2 pour 10 à 19 cigarettes par jour et par 2,5 au-delà. Dans cette étude, le pourcentage de cas de GEU attribuable au tabac se situe entre 17 et 32 %. Le risque de récurrence de GEU, selon les auteurs, est multiplié par 1,3 pour une consommation de 1 à 9 cigarettes par jour, par 1,5 pour 10 à 19 cigarettes par jour et par 1,7 pour plus de 10 cigarettes par jour.

Bouyer *et al.* [17], dans une étude successive sur le registre d'Auvergne de 1995 à 2000 confirment et renforcent la validité de cette corrélation.

Dans une étude prospective réalisée en Turquie ont été étudiés les facteurs de risque associés à une GEU, en comparant 225 cas et 375 contrôles. Le résultat montre une corrélation positive pour tous les facteurs suivants : antécédents de GEU (OR = 13,1), infection génitale haute (OR = 6,8), partenaires multiples (OR = 3,5), infertilité (OR = 2,5), stimulation ovarienne (OR = 3,4), dispositif intra-utérin (OR = 3,2), antécédents de césarienne (OR = 2,1), tabac (OR = 1,7) [29].

Dans une étude rétrospective qui compare 481 patientes ayant eu une FIV après un traitement conservateur pour GEU avec un groupe contrôle de 377 patientes ayant eu une FIV pour une indication masculine ou idiopathique, il est retrouvé un risque majeur de récurrence de GEU dans le premier groupe (8,95 % *versus* 0,75 %,  $p < 0,001$ ). Parmi les patientes qui ont récidivé d'une GEU ( $n = 844$ ), 75 % étaient fumeuses. La consommation de tabac augmente significativement le risque de récurrence de GEU en cours de FIV ( $p = 0,0028$ ) [30].

Roelands *et al.* [11], dans une analyse rétrospective, retrouvent un risque de GEU multiplié par 5 chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (OR = 5,4, 95 % CI 4,6-6,3).

Une récente méta-analyse [9], sur l'effet du tabac dans les résultats de la prise en charge en procréation médicalement assistée, retrouve une augmentation significative du risque de grossesse extra-utérine chez les patientes fumeuses *versus* celles non fumeuses (OR = 15,69, 95 % CI 2,87-85,76).

Castles *et al.* [31], dans une méta-analyse, ont retrouvé une corrélation positive entre la consommation de tabac et le risque de GEU avec une OR = 1,77. Le tabac était aussi corrélé au risque de placenta praevia, hématome rétroplacentaire et rupture prématurée des membranes.

Dans une étude conduite en Pologne, Brodowska *et al.* [32] comparent 214 cas avec 215 témoins à fin d'évaluer les risques de GEU. Le facteur avec un risque relatif majeur est l'antécédent de chirurgie tubaire et de traitement médical d'une précédente GEU. La consommation de tabac a une corrélation statistiquement significative ( $p = 0,0001$ ).

Aronsen *et al.* [33], dans une large enquête sur 9 237 femmes, retrouvent que les fumeuses ont un risque relatif de GEU de 1,5 (95 % CI 1,1-1,9) par rapport aux non-fumeuses.

Au total, les données des dix-neuf études analysées, présentes dans la littérature du 1988 à 2009, sont à l'unanimité en faveur d'une relation causale entre consommation de tabac et GEU.

### 3.2. Corrélation entre tabac et fausse couche spontanée

La fausse couche spontanée est une complication fréquente de la grossesse. Il est estimé qu'environ une femme sur quatre en âge de procréer aura une FCS. Le pourcentage des grossesses qui termine par une FCS est de 15-20 % environ.

Dans les nombreuses études sur les facteurs de risque de FCS, les deux principaux facteurs retrouvés sont l'âge maternel et le tabac. Pour ce dernier qui fait l'objet de notre revue, il existe dans la littérature des données contradictoires.

Dans notre revue systématique, nous avons sélectionné 18 enquêtes cas-témoins qui rapportent des données statistiques sur cette corrélation (Tableau 2) et une méta-analyse qui traite le sujet.

*Six enquêtes n'ont pas retrouvé de corrélation positive entre tabac et FCS.*

Dans une étude ancienne prospective observationnelle sur 32 019 grossesses, il n'y avait pas de corrélation statistiquement significative entre la consommation d'alcool et de tabac et le risque de FCS [41].

Sandahl [43] a comparé la consommation de tabac entre trois cohortes : FCS (n = 610), interruption volontaire de grossesse (n = 800), grossesse à terme (n = 1 337). Le taux des fumeuses était de 50 %, 58 % et 44 % respectivement. Aucun risque surajouté de FCS n'a été retrouvé chez les patientes fumeuses.

Windham *et al.* [45], dans une large étude cas-témoins (626 cas et 1 300 contrôles), analysent la corrélation entre FCS et exposition maternelle et paternelle active et exposition maternelle passive au tabac. Chez 1 % des femmes qui fument plus de 20 cigarettes par jour n'a pas été mise en évidence une augmentation du risque. Par contre, une légère augmentation du risque a été observée chez les femmes qui fument entre 11 et 20 cigarettes par jour (OR = 1,3, CI 95 % 0,9-1,9) et

Tableau 2 - Études cas-témoins sur l'association entre tabac et fausse couche spontanée

Étude	Type Étude	Cas	Témoins	OR	IC 95 %
Kline <i>et al.</i> [39] 1977	rétrospective	574	320	1,8	-
Himmelberger <i>et al.</i> [40] 1978	rétrospective	2 391	10 523	1,7	-
Harlap <i>et al.</i> [41] 1980	rétrospective	7 748	24 271	ns	0,53-2,11
Risch <i>et al.</i> [42] 1988	rétrospective	2 068		1,14	-
Sandahl [43] 1989	rétrospective	610	800/1 337	ns	-
Parazzini <i>et al.</i> [44] 1991	rétrospective	94	176	40 %	-
Windham <i>et al.</i> [45] 1992	rétrospective	626	1 300	ns	0,9-1,9
Armstrong <i>et al.</i> [46] 1992	rétrospective	10 183	36 963	1-9 cg/j 1,7 10-19 cg/j 1,22 ≥ 20 cg/j 1,68	0,97-1,18 1,13-1,32 1,57-1,69
Dominguez-Rojas <i>et al.</i> [47] 1994	rétrospective	711		3,35 *	1,65-6,92
Chatenous <i>et al.</i> [48] 1998	rétrospective	782	1 543	1,4	1,0-2,1
Ness <i>et al.</i> [49] 1999	prospective	400	570	1,8 *	1,3-2,6
Mishra <i>et al.</i> [50] 2000	rétrospective	14 779		2,0	1,5-2,8
Rasch [51] 2003	rétrospective	330	1 168	ns	-
Wisborg <i>et al.</i> [52] 2003	rétrospective	104	24 608	ns	-
Nielsen <i>et al.</i> [53] 2006	prospective	343	1 578	1,20 *	1,04-1,39
George <i>et al.</i> [54] 2006	rétrospective	87	526	2,1	1,1- 4,1
Maconochie <i>et al.</i> [55] 2007	rétrospective	603	6 116	ns	-
Blohm <i>et al.</i> [56] 2008	rétrospective	1 244		1,8	1,1-2,9
OR : odds ratio ; * : OR ajusté ; IC : intervalle de confiance ; cg : cigarette ; - : donnée non disponible ou non rapportée ; ns : non significatif					

chez les femmes qui sont exposées au tabac passif au moins une heure par jour (OR = 1,5, 95 % CI 1,2-1,9).

Rasch [51] a étudié, sur une population de 330 femmes comparée à un groupe de 1 168 témoins, le risque ajusté par facteurs confondants de FCS induit par consommation de tabac, alcool et caféine. La corrélation avec alcool (OR = 4,84 ; 95 % CI 2,87-8,16) et caféine (OR = 2,21 ; 95 % CI 1,53-3,18) s'est révélée positive, mais les femmes qui fumaient entre 10 et 19 cigarettes par jour et celles qui en fumaient plus de 20 n'étaient pas exposées à un risque supérieur de FCS par rapport aux non-fumeuses.

La quatrième étude qui va dans la même direction est celle de Wisborg *et al.* [52], qui dans une série de 24 608 ne retrouve pas de corrélation positive avec le tabac pour les 104 (13 %) patientes qui présentaient une FCS.

Maconochie *et al.* [55], dans une étude sur 603 cas ayant eu une FCS et 6 116 contrôles, n'ont pas retrouvé de risque supérieur de FCS en cas de consommation d'alcool, tabac et caféine. Les facteurs associés à un risque accru de FCS étaient : l'âge maternel et paternel avancé, les antécédents de FCS, l'infertilité, PMA et bas BMI.

*Douze études retrouvent une corrélation positive entre tabac et FCS.*

Parmi les premiers articles publiés, l'étude cas-témoins de Kline *et al.* [39], incluant 574 patientes ayant eu une FCS (41 % fumeuses) et 320 patientes (28 % fumeuses) ayant accouché au-delà de 28 SA, retrouve un risque statistiquement majeur de FCS (OR = 1,8) chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses.

Une ancienne analyse par régression logistique de 12 914 grossesses avec 10 523 naissants vivants associée à la consommation de tabac a un risque 1,7 fois plus élevé de FCS [40].

Risch *et al.* [42] ont recueilli les données de quatre études cas-contrôle, 2 068 femmes ont été incluses pour un total de 6 282 grossesses dont 805 FCS. Les facteurs plus corrélés à un risque de FCS étaient l'âge maternel et les antécédents de FCS. Le tabac présentait une légère augmentation du risque (OR = 1,4) après ajustement pour les facteurs confondants.

Parazzini *et al.* [44], dans une étude incluant 94 femmes ayant eu deux FCS ou plus et 176 contrôles, ont mis en évidence que la consommation de tabac augmente le risque d'avoir une FCS de 40 % et que ce risque est dose-corrélé.

Armstrong *et al.* [46], dans une étude rétrospective sur 47 146 grossesses, retrouvent un taux de FCS de 21,6 % corrélé positivement avec la consommation de tabac, d'alcool et de café. Pour ce qui concerne la consommation de tabac, le risque est stable quelle que soit la consommation de cigarettes par jour : OR = 1,7 (95 % CI 0,97-1,18) pour 1-9 cigarettes par jour ; OR = 1,22 (95 % CI 1,13-1,32) pour 10-19 cigarettes par jour ; OR = 1,68 (95 % CI 1,57-1,69) pour plus de 20 cigarettes par jour.

Dans la série rétrospective de Dominguez-Rojas *et al.* [47] incluant 711 femmes, on retrouve un résultat concordant. La consommation de café et de tabac est statistiquement corrélée au risque de FCS. Pour la consommation de tabac de plus de 11 cigarettes par jour, on retrouve un OR = 3,35 (95 % CI 1,65-6,92).

Chatenoud *et al.* [48] ont comparé 782 cas de patientes ayant eu une FCS avec 1 543 contrôles. La consommation de tabac est retrouvée comme facteur de risque dose-corrélé. Aucune association positive n'a été retrouvée concernant la consommation antérieure à la conception ou en cas d'exposition passive.

Ness *et al.* [49], dans une étude prospective, ont analysé le risque de FCS associé à la consommation de cocaïne et tabac. 400 patientes ayant eu une FCS ont été comparées à 570 contrôles. La consommation de cocaïne était dans les groupes respectifs de 28,9 % et 20,5 %, et celle de tabac de 34,6 % et 21,8 %. La consommation de cocaïne (OR = 1,4 ; 95 % CI 1,0-2,1) et de tabac (OR = 1,8 ; 95 % CI 1,3-2,6) s'est révélée facteur de risque indépendant de FCS.

Mishra *et al.* [50] reportent les données d'une étude longitudinale sur 14 779 femmes. La consommation de tabac était significativement corrélée au risque de FCS avec un effet dose-dépendant et aux symptômes menstruels (tension mammaire, dysménorrhée, cycles irréguliers).

Nielsen *et al.* [53], dans une étude sur 343 cas et 1 578 contrôles, ont mis en évidence une corrélation positive entre risque de FCS et

consommation de tabac avant la conception (OR = 1,20 ; 95 % CI 1,04-1,39), avec un effet corrélé à la dose. Par contre, pour les fumeuses habituelles, la durée d'exposition au tabac avant la conception n'avait pas d'influence sur le risque de FCS.

George *et al.* [54], dans une étude cas-contrôle sur la population suédoise, retrouvent une corrélation entre consommation de tabac et risque de FCS à répétition (OR = 2,1 ; 95 % CI 1,1-4,1).

Dans une autre étude prospective longitudinale réalisée en Suède [56], sur une population totale de 1 244 femmes incluses à l'âge de 19 ans et partagées en trois cohortes selon l'année du début de la surveillance, a été retrouvée une incidence de FCS de 12 %. 25 % des femmes qui avaient eu une grossesse avant 39 ans avaient eu au moins une FCS, et le pourcentage de trois ou plus FCS était de 7,4 %. Dans cette étude, le tabac était significativement associé à un risque accru de FCS (OR 1,8 ; 95 % CI 1,1-2,9).

Dans la méta-analyse de Waylen *et al.* [9], sur l'effet du tabac dans les résultats de la prise en charge en procréation médicalement assistée, on retrouve une augmentation significative du risque de fausse couche spontanée chez les patientes fumeuses *versus* les non-fumeuses (OR 2,65 ; 95 % CI 1,33-5,30).

En conclusion, les données sur la corrélation entre tabac et FCS retrouvées dans la littérature de 1977 à 2009 ne sont pas toutes concordantes. Parmi les dix-neuf études analysées, six ne retrouvent pas de corrélation statistiquement significative et treize sont en faveur de cette association.

#### 4. DISCUSSION

Le but de ce travail était de réunir les données publiées jusqu'à présent dans la littérature concernant la relation causale entre consommation de tabac et GEU et entre consommation de tabac et FCS.

En ce qui concerne la première corrélation, les données des 15 études analysées sont totalement en faveur d'une relation causale.

La constance de cette relation causale valide sa véracité. On la retrouve en fait dans toutes les études réalisées depuis vingt ans. De

plus, les populations analysées présentent des caractéristiques très hétérogènes en ce qui concerne l'âge, la gestité et la parité, la situation socio-familiale et professionnelle, les antécédents médico-chirurgicaux, l'exposition à d'autres facteurs environnementaux ou additifs, l'origine géographique, etc. Il paraît donc évident que cette corrélation est tellement forte qu'elle n'est pas influencée par d'autres facteurs confondants et que sa valeur ne peut pas être attribuée à des biais de sélection.

Un élément supplémentaire que valide cette association est la relation dose-effet que l'on retrouve dans six des quinze études.

Dans une seule enquête [28] a été étudiée l'association entre consommation de tabac et site d'implantation de la GEU. L'analyse de 1 519 cas retrouve que le pourcentage des fumeuses diminue lorsque le site d'implantation de la GEU s'éloigne de la cavité utérine : 61 % pour une localisation cornuale, 43,9 % pour une localisation ampullaire et 38,3 % pour une localisation abdominale. Après ajustement, la corrélation tabac-localisation devient non significative, mais la tendance à une implantation proximale chez les fumeuses apparaît remarquable.

La corrélation entre tabac et FCS est par contre plus débattue. Parmi les dix-huit études analysées, on ne retrouve pas de corrélation statistiquement significative dans six. Par contre, la majorité des données présentes dans la littérature sont en faveur de cette corrélation qui, comme la première, est constante dans le temps et dans des populations hétérogènes.

Les effets négatifs du tabac interviennent à différents niveaux de la fonction reproductive : ovulation, fécondation, implantation de l'œuf [28]. Il est estimé que les fumeuses ont un délai de conception spontanée 3,4 fois plus long par rapport aux non-fumeuses et qu'elles atteignent plus précocement la ménopause [57].

Dans les études réalisées *in vitro* et *in vivo* par l'équipe de Talbot [58-60] a été mis en évidence le mécanisme à travers lequel le tabac influe sur la fonction tubaire. Le tabac est responsable d'une diminution de la fréquence des mouvements des cils tubaires et d'une altération de la contractilité tubaire. Le résultat se traduit en un retard de la captation de l'ovocyte, dû aussi à une altération des protéines d'adhésion, et en un retard du transit tubaire.

Une réduction du taux d'oestrogènes a été mise en évidence chez les fumeuses par un effet direct de la nicotine, du cadmium et des hydrocarbures polyaromatiques sur leur synthèse et métabolisme [61, 62]. Cet effet est corrélé avec un plus faible recrutement ovocytaire en fécondation *in vitro* et réduit indirectement la contractilité tubaire [63].



Le risque accru de FCS peut être lié aux effets négatifs de la nicotine, cadmium et hydrocarbures polyaromatiques sur l'invasion et la prolifération trophoblastique. Cette hypothèse d'altération de la différenciation trophoblastique est aussi à la base des modifications vasculaires du placenta que présentent les fumeuses [62].

Detmar *et al.* [64] ont mis en évidence un lien entre exposition précoce de l'embryon au tabac et effet toxique par l'intermédiaire des hydrocarbures polyaromatiques qui entraînent une surexpression de protéines responsables du mécanisme de l'apoptose, et donc un arrêt du développement.

*Des études de biologie moléculaire ont analysé la corrélation entre tabac et modifications de l'ADN.*

Kline *al.* [65] ont étudié la corrélation entre la consommation de tabac et la présence d'anomalie chromosomique dans le produit de FCS. Une large étude cas-contrôle a comparé trois populations (1 388 cas de FCS sans anomalie chromosomique, 557 cas de FCS avec trisomies et 409 cas de FCS avec autres anomalies chromosomiques) à 4 165 contrôles. La consommation de tabac était significativement supérieure dans le groupe de FCS sans anomalie chromosomique par rapport au groupe contrôle et au groupe avec aberration chromosomique (OR = 1,3 ; 95 % CI 1,1-1,7). Dans le groupe de FCS avec trisomie, il n'y avait pas de corrélation avec une consommation de tabac en cours ou précédente.

De Assis *et al.* [66], dans une série de 120 patientes (40 non-fumeuses, 40 fumeuses actives, 40 fumeuses passives), retrouvent une corrélation positive entre le statut de fumeuses actives et la présence de dommage sur l'ADN prélevé sur des lymphocytes, et entre dommage de l'ADN et fausse couche spontanée.

## CONCLUSIONS

D'après cette revue systématique de la littérature, il existe sans doute une relation causale entre la consommation de tabac et le risque de GEU et FCS. Les données présentes dans la littérature témoignent d'une corrélation sur des bases statistiquement significatives et les études

*in vitro* et *in vivo* montrent l'effet négatif du tabac sur la fonction reproductive.

La consommation du tabac chez les femmes en âge de procréer est à l'heure actuelle encore élevée et se configure comme une cible d'action sur la santé publique. La loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 se propose de réduire la prévalence de la consommation de tabac chez les femmes, en particulier chez les jeunes. La conférence de consensus française sur l'association entre grossesse et tabac a fourni les recommandations pour guider les professionnels de santé dans la prise en charge des femmes fumeuses [67]. On espère que les données scientifiques couplées à la mise en œuvre des interventions de prévention peuvent obtenir une réduction de la consommation de tabac chez les femmes et ses conséquences sur la reproduction.

## Bibliographie

- [1] Shafey O, Dolwick S, Guindon GE. Tobacco control country profiles 2003. American Cancer Society, Atlanta, GA, 2003.
- [2] Beck F, Legleye S, Peretti-Watel P. EROPP 2002, Survey on representations, opinions, and perceptions of psychotropic agents. Observatoire français des drogues et des toxicomanies (OFDT).
- [3] Oddoux K, Peretti-Watel P, Baudier F. Tabac. Baromètre Santé 2000. Guilbert Ph, Baudier F, Gautier A. Eds, Cfes, Vanves, 2001:77-118.
- [4] Vendittelli F, Rivière O, Crenn-Hébert C, Claris O, Tessier V, Pinquier D, Teurnier F, Lansac J, Maria B; pour les membres du réseau sentinelle Audipog. Audipog perinatal network. Part 1: principal perinatal health indicators, 2004-2005. *Gynecol Obstet Fertil* 2008 Nov; 36(11):1091-100.
- [5] Lelong N, Blondel B, Kaminski M. Évolution de la consommation de tabac des femmes pendant la grossesse en France de 1972 à 2003. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2010. In press.
- [6] Thielen A, Klus H, Müller L. Tobacco smoke: unraveling a controversial subject. *Exp Toxicol Pathol* 2008;60(2-3):141-156.
- [7] Lambers DS, Clark KE. The maternal and fetal physiologic effects of nicotine. *Semin Perinatol* 1996;20(2):115-126.
- [8] Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13:1532-1539.
- [9] Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 Jan-Feb;15(1):31-44.
- [10] Lumley J, Chamberlain C, Dowswell T, Oliver S, Oakley L, Watson L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3): CD001055.
- [11] Roelands J, Jamison MG, Lyerly AD, James AH. Consequences of smoking during pregnancy on maternal health. *J Womens Health (Larchmt)* 2009 Jun;18(6):867-72.
- [12] Salihu HM, Wilson RE. Epidemiology of prenatal smoking and perinatal outcomes. *Early Hum Dev* 2007 Nov;83(11):713-20.
- [13] Varma R, Gupta J. Tubal ectopic pregnancy. *Clin Evid (Online)* 2009;Pii:1406.
- [14] Farquhar CM. Ectopic pregnancy. *Lancet* 2005;366:583-591.
- [15] Coste J, Bouyer J, Ughetto S, Gerbaud L, Fernandez H, Pouly JL, Job-Spira N. Ectopic pregnancy is again on the increase. Recent trends in the incidence of ectopic pregnancies in France (1992-2002). *Hum Reprod* 2004 Sep; 19(9):2014-8.
- [16] CNEMM, Inserm U953 et CépiDc. Rapport du comité national d'experts sur la mortalité maternelle en France. 2010.
- [17] Bouyer J, Coste J, Shojaei T, Pouly JL, Fernandez H, Gerbaud L, Job-Spira N. Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol* 2003 Feb 1;157(3):185-94.
- [18] Chow WH, Daling JR, Weiss NS, Voigt LF. Maternal cigarette smoking and tubal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988 Feb;71(2): 167-70.
- [19] Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989 Sep; 79(9):1239-42.
- [20] Stergachis A, Scholes D, Daling JR, Weiss NS, Chu J. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991 Feb 15;133(4):332-7.
- [21] Kalandidi A, Doulgarakis M, Tzonou A, Hsieh CC, Aravandinos D, Trichopoulos D. Induced abortions, contraceptive practices, and tobacco smoking as risk factors for ectopic pregnancy in Athens, Greece. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 Feb;98(2):207-13.
- [22] Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with maternal cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991 Feb;81(2):199-201.
- [23] Phillips RS, Tuomala RE, Feldblum PJ, Schachter J, Rosenberg MJ, Aronson MD. The effect of cigarette smoking, Chlamydia trachomatis infection, and vaginal douching on ectopic

- pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992 Jan;79(1): 85-90.
- [24] Parazzini F, Tozzi L, Ferraroni M, Bocciolone L, La Vecchia C, Fedele L. Risk factors for ectopic pregnancy: an Italian case-control study. *Obstet Gynecol* 1992 Nov; 80(5):821-6.
- [25] Job-Spira N, Collet P, Coste J, Brémond A, Laumon B. Risk factors for ectopic pregnancy. Results of a case control study in the Rhone-Alpes region. *Contracept Fertil Sex* 1993 Apr;21(4):307-12.
- [26] Nyongo AO. Smoking and reproductive health: cigarette smoking as a risk factor in ectopic pregnancy. *East Afr Med J* 1994 Jan; 71(1):32-4.
- [27] Saraiya M, Berg CJ, Kendrick JS, Strauss LT, Atrash HK, Ahn YW. Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1998 Mar;178(3):493-8.
- [28] Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Job-Spira N. Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1998 Mar;46(2):93-9.
- [29] Karaer A, Avsar FA, Batioglu S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2006 Dec; 46(6):521-7.
- [30] Weigert M, Gruber D, Pernicka E, Bauer P, Feichtinger W. Previous tubal ectopic pregnancy raises the incidence of repeated ectopic pregnancies in in-vitro fertilization-embryo transfer patients. *J Assist Reprod Genet* 2009 Jan;26(1):13-7.
- [31] Castles A, Adams EK, Melvin CL, Kelsch C, Boulton ML. Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med* 1999 Apr;16(3):208-15.
- [32] Brodowska A, Szydłowska I, Starczewski A, Strojny K, Puchalski A, Mieczkowska E, Wozniak W. Analysis of risk factors for ectopic pregnancy in own material in the years 1993-2002. *Pol Merkur Lekarski* 2005 Jan;18(103): 74-7.
- [33] Aronsen L, Løchen ML, Lund E. Smoking is associated with increased risk of ectopic pregnancy--a population based study. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2002 Feb 10;122(4):415-8.
- [34] Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion risks in man: data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1964;16:1-25.
- [35] Laferla JJ. Spontaneous abortion. *Clin Obstet Gynaecol* 1986;13:105-14.
- [36] Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, *et al*. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988;319:189-94.
- [37] Elish NJ, Saboda K, O'Connor J, Nasca PC, Stanek EJ, Boyle C. A prospective study of early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11:406-12.
- [38] Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-12.
- [39] Kline J, Stein Z, Susser M, Warburton D. Smoking: a risk factor for spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1977;297:793-796.
- [40] Himmelberger D, Brown B, Cohen E. Cigarette smoking during pregnancy and the occurrence of spontaneous abortion and congenital abnormality. *Am J Epidemiol* 1978; 108:470-479.
- [41] Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* 1980;2:173-176.
- [42] Risch HA, Weiss NS, Clarke EA, Miller AB. Risk factors for spontaneous abortion and its recurrence. *Am J Epidemiol* 1988 Aug; 128(2):420-30.
- [43] Sandahl B. Smoking habits and spontaneous abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1989;31:23-31.
- [44] Parazzini F, Bocciolone L, Fedele L, Negri E, La Vecchia C, Acaia B. Risk factors for spontaneous abortion. *Int J Epidemiol* 1991 Mar;20(1):157-61.
- [45] Windham GC, Swan SH, Fenster L. Parental cigarette smoking and the risk of spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* 1992;135:1394-403.
- [46] Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health* 1992;82:85-7.
- [47] Dominguez-Rojas V, de Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? *Eur J Epidemiol* 1994; 10:665-8.
- [48] Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, La Vecchia

- C. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998 Nov;8(8):520-6.
- [49] Ness RB, Grisso JA, Hirschinger N, Markovic N, Shaw LM, Day NL, Kline J. Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med* 1999 Feb 4;340(5):333-9.
- [50] Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health* 2000 Aug;24(4):413-20.
- [51] Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003 Feb; 82(2):182-8.
- [52] Wisborg K, Kesmodel U, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. A prospective study of maternal smoking and spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:936-41.
- [53] Nielsen A, Hannibal CG, Lindekilde BE, Tolstrup J, Frederiksen K, Munk C, Bergholt T, Buss L, Ottesen B, Grønbaek M, Kjaer SK. Maternal smoking predicts the risk of spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(9):1057-65.
- [54] George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 Mar;20(2):119-26.
- [55] Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007 Feb; 114(2):170-86.
- [56] Blohm F, Fridén B, Milsom I. A prospective longitudinal population-based study of clinical miscarriage in an urban Swedish population. *BJOG* 2008;115:176-183.
- [57] Shulman A, Ellenbogen A, Maymon R, Bahary C. Smoking out the estrogens. *Hum Reprod* 1990 Apr;5(3):231-3.
- [58] Knoll M, Talbot P. Cigarette smoke inhibits oocyte cumulus complex pick-up by the oviduct *in vitro* independent of ciliary beat frequency. *Reprod Toxicol* 1998 Jan-Feb; 12(1):57-68.
- [59] Talbot P, DiCarantonio G, Knoll M, Gomez C. Identification of cigarette smoke components that alter functioning of hamster (*Mesocricetus auratus*) oviducts *in vitro*. *Biol Reprod* 1998 Apr;58(4):1047-53.
- [60] Talbot P, Riveles K. Smoking and reproduction: the oviduct as a target of cigarette smoke. *Reprod Biol Endocrinol* 2005 Sep 28;3:52.
- [61] Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990 Feb; 162(2):502-14.
- [62] Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta* 1999 May;20(4):265-72.
- [63] Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW, Sparks AE, Syrop CH. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 1996 Nov;88(5):785-91.
- [64] Detmar J, Rabaglino T, Taniuchi Y, Oh J, Acton BM, Benito A, Nunez G, Jurisicova A. Embryonic loss due to exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons is mediated by Bax. *Apoptosis* 2006 Aug;11(8):1413-25.
- [65] Kline J, Levin B, Kinney A, Stein Z, Susser M, Warburton D. Cigarette smoking and spontaneous abortion of known karyotype. Precise data but uncertain inferences. *Am J Epidemiol* 1995 Mar 1;141(5):417-27.
- [66] De Assis KR, Ladeira MS, Bueno RC, Dos Santos BF, Dalben I, Salvadori DM. Genotoxicity of cigarette smoking in maternal and newborn lymphocytes. *Mutat Res* 2009 Sep-Oct;679(1-2):72-8.
- [67] Alliance contre le tabac; Association périnatalité prévention recherche information; Ligue nationale contre le cancer; Réseau européen hôpital sans tabac; Réseau hôpital sans tabac. Consensus conference on pregnancy and smoking, 7-8 October 2004, Lille, France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2005 Apr;34 Spec No 1:3S21-44.