



Tabac et fertilité

Revue de la littérature

Septembre 2011



Les effets du tabagisme en période prénatale sont actuellement connus et une prise en charge s'organise progressivement (Tabagisme prénatal, Recommandations de bonne pratique pour les gynécologues obstétriciens, V. Godding, 2010). La répercussion du tabagisme actif et passif sur la fertilité et sur la procréation médicalement assistée nous conduit à vous proposer une revue de la littérature reprenant la synthèse des connaissances actuelles sur ce thème. Notre objectif est de promouvoir les collaborations entre les services de fertilité et les structures d'aide au sevrage tabagique afin que tout couple concerné par le tabac puisse augmenter ses chances d'avoir un enfant.

Ce travail, rédigé par le Dr Antonino Buonomo, fait partie intégrante du programme « Naître et grandir sans tabac » initié et développé par le FARES avec le soutien du S. P. F. Santé publique et de l'INAMI.

D'après les articles originaux de :

- Berthiller, J. and A.J. Sasco, [Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pregnancy]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. 34 Spec No 1: p. 3S47-54. - Dechanet, C., et al., [Effects of cigarette smoking on female reproduction: From oocyte to embryo (Part I)]. Gynecol Obstet Fertil, 2011. 39(10): p. 559-66

- Sepaniak, S., T. Forges, and P. Monnier-Barbarino, [Consequences of cigarette smoking on male fertility]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2005. 34 Spec No 1: p. 3S102-11.

Sepaniak, S., T. Forges, and P. Monnier-Barbarino, [Cigarette smoking and fertility in women and men]. Gynecol Obstet Fertil, 2006. 34(10): p. 945-9.

Mise à jour des connaissances jusqu'en septembre 2011

Introduction

Les effets délétères du tabac sur la santé sont maintenant bien connus dans la population générale. Notamment en ce qui concerne les conséquences cardiovasculaires, oncologiques ou pulmonaires chroniques. De même, le rôle néfaste du tabagisme sur le déroulement de la grossesse est, lui aussi, bien connu des praticiens et des patientes. Rappelons ici l'augmentation du risque d'avortement spontané [1], de retard de croissance intra-utérin [2, 3], de placenta prævia, d'hématome rétroplacentaire, de rupture prématurée des membranes [4, 5] et de grossesse extra-utérine [5-8]. Cependant, les répercussions du tabagisme actif et passif sur la fertilité sont, quant à elles, moins connues du grand public. Dans un échantillon de femmes suivies pour infertilité, Hughes et al. ont évalué à 47% seulement les femmes ayant connaissance d'un effet délétère du tabac sur la fertilité. Et seulement 30% des femmes avaient été informées par leur médecin de ces effets [9]. Cela montre l'importance de la méconnaissance des conséquences du tabagisme mais aussi la nécessité pour le gynécologue de rappeler aux patientes les bénéfices attendus d'un sevrage tabagique. Le tabagisme concerne encore une partie non négligeable des femmes en âge de procréer. En Europe, en 2006, 33% des femmes âgées de 18 à 44 ans étaient tabagiques [10]. Aux Etats-Unis, à la même période, la prévalence atteignait 28% chez les femmes en âge de procréer [11]. Le but de cet article sera donc de présenter les conséquences du tabagisme actif et passif sur la vie reproductive de la femme mais aussi de l'homme.

Répercussion du tabac sur la fertilité naturelle

1. Chez l'homme

1.1. Délai de conception

L'étude britannique de Hull et al. portant sur 12.106 couples met en évidence une association significative du tabagisme du père avec une augmentation du risque de délai de conception supérieure à 6 mois, y compris après prise en compte de facteurs confondants. Pour les délais de plus de 12 mois, l'association n'est plus significative [12].

1.2. Toxicité du plasma séminal des fumeurs

La fumée de cigarette comprend plus de 4.000 composants parmi lesquels : le monoxyde de carbone, des alcaloïdes dont la nicotine, des hydrocarbures polycycliques et des métaux lourds. Plus de 40 de ces composants sont reconnus comme étant mutagènes et carcinogènes et, ainsi susceptibles d'interférer avec la qualité des gamètes. Certaines de ces substances comme la cotinine (métabolite de la nicotine) ou le cadmium franchissent la barrière hémato-testiculaire et sont retrouvées dans le plasma séminal des fumeurs à des taux proportionnels aux taux sériques, et donc, au nombre de cigarettes fumées par jour [13, 14]. La présence de cotinine dans le plasma séminal a aussi été démontrée chez des patients non-fumeurs, suggérant le rôle du tabagisme passif [15]. Le plasma séminal des patients tabagiques devient ainsi un environnement toxique pour les spermatozoïdes.

A partir de ces constatations, différentes équipes ont mis en évidence l'existence d'effets délétères du tabac sur :

- les paramètres spermiologiques classiques;
- la qualité du noyau des spermatozoïdes;
- la qualité des embryons.

1.2.1. Les paramètres spermiologiques

Nombre de spermatozoïdes

Une tendance à une diminution de la numération des spermatozoïdes est observée dans plusieurs études, en relation avec une atrophie testiculaire et une altération de la spermatogenèse [16-19].

Vitalité des spermatozoïdes

Certains auteurs ont aussi observé une moindre vitalité des spermatozoïdes provenant de patients non fumeurs replacés dans du plasma séminal de fumeurs et une meilleure vitalité des spermatozoïdes de fumeurs replacés dans du plasma séminal de non fumeurs. La toxicité du plasma séminal de fumeurs est ainsi mise en évidence. Celle-ci semble néanmoins être réversible [20].

Mobilité des spermatozoïdes

La mobilité semble elle aussi altérée. Certains composants de la fumée de cigarette comme les hydrocarbures polyaromatiques ont une action similaire à celle observée au niveau du tractus bronchique, c'est-à-dire une inhibition du mouvement ciliaire [21]. Cela a été confirmé par l'observation, chez le patient tabagique, d'anomalies structurales du flagelle au microscope électronique [20].

Morphologie des spermatozoïdes

Ce paramètre ne semble pas échapper aux effets néfastes du tabac. On observe une augmentation de la tératospermie avec une prédominance de spermatozoïdes microcéphales [22, 23]. De tels spermatozoïdes ont été associés à une augmentation des risques d'hypofertilité [24]. Les différentes études menées sur les répercussions de la consommation de tabac sur les paramètres spermio logiques mettent en évidence une tendance à une altération de la qualité globale du sperme et font donc craindre une diminution du pouvoir fécondant des spermatozoïdes chez les fumeurs.

1.2.2. La qualité du noyau des spermatozoïdes

Fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes

Le noyau des spermatozoïdes est également soumis aux effets négatifs de la fumée de cigarette qui produit un stress oxydatif. Celui-ci peut être mesuré par la présence de radicaux libres en chimiluminescence. Il provoque une fragmentation double ou simple brin de l'ADN [25, 26] qui est plus fréquemment observée chez les hommes hypofertiles. Chez ceux-ci, une relation entre une fragmentation de l'ADN et un mauvais pronostic en procréation médicalement assistée est établie [27].

Augmentation des anomalies chromosomiques

La fumée de cigarette favorise aussi la survenue d'aneuploïdie avec une atteinte préférentielle des chromosomes 1, 13 et Y [28, 29]. Les mécanismes induisant de telles anomalies ne sont pas encore tout à fait compris. Une hypothèse vraisemblable serait l'interaction de certaines substances mutagènes avec le fuseau méiotique entraînant des phénomènes de non disjonction. Le risque d'atteinte des cellules germinales semble plus important chez l'homme en raison du grand nombre de divisions méiotiques et mitotiques nécessaires à la spermatogénèse et aux faibles capacités antioxydantes.

1.2.3. La qualité des embryons

Plusieurs auteurs ont montré une augmentation de la fragmentation cellulaire et un aspect morphologique anormal des embryons issus de couples dans lesquels l'homme fumait [30]. Cela compromet sans doute le développement in utero, entraînant une mauvaise implantation de l'ovule fécondé et des fausses couches précoces [31] mais aussi des conséquences après la naissance. En effet, plusieurs équipes ont noté une relation entre le tabagisme paternel préconceptionnel et l'apparition de certains cancers chez l'enfant entre zéro et cinq ans (leucémies, lymphomes, tumeurs cérébrales). Cette relation n'existe pas si le tabagisme débute après la naissance [32-34].

2. Chez la femme

2.1. Délai de conception

De nombreuses études ont clairement démontré une association entre le tabagisme actif de la femme et l'augmentation du délai de conception, même pour des quantités faibles de tabac fumé. Ces études s'accordent sur le fait que cet effet est réversible. Le tabagisme passif semblerait, lui aussi, avoir un faible impact sur le délai de conception. Augood et al. (méta-analyse portant sur 12 études) mettent en évidence un Odd Ratio (OR) global de délai de conception de plus d'un an atteignant 1,42 (1,27-1,58) pour les fumeuses par rapport aux non fumeuses [35]. Bolumar et al. (étude multicentrique européenne) montrent un OR du délai de conception de plus d'un an équivalent à 1,7 (1,3-2,3) chez les fumeuses de plus de dix cigarettes par jour par rapport aux non fumeuses [36]. Munafo et al. (étude basée sur les témoins d'une étude cas/témoins menée sur la gémellité) montrent que les femmes qui arrêtent de fumer 1 an avant la conception ont le même délai que les non fumeuses et qu'il existe un faible «effet dose» entre le nombre de cigarettes fumées par jour et l'augmentation du délai de conception [37]. Hull et al. (étude britannique sur une population de 12.106 couples attendant un enfant) montrent un OR du délai de conception de plus d'un an atteignant 1,54 (1,19-2,01) chez les fumeuses actives par rapport aux non fumeuses [12]. Hassan et al. (étude observationnelle portant sur 2.112 femmes enceintes dans une consultation prénatale britannique) montrent un délai moyen de conception deux fois plus long chez les femmes enceintes fumant plus de 15 cigarettes par jour par rapport aux non fumeuses [38]. Hull et al. mettent en évidence un OR du délai de conception à 6 mois de 1,17 (1,02-1,37) chez les femmes non fumeuses exposées au tabagisme passif par rapport aux femmes non-exposées. Ces résultats sont à nuancer car ils ne sont pas confirmés par d'autres études [12].

2.2. Diminution de la fertilité

Par ailleurs, différentes études ont démontré que le tabagisme féminin était associé à une diminution de la fertilité.

Howe et al. (cohorte de 17.032 femmes âgées de 25 à 39 ans et désireuses d'une grossesse) montrent une nette diminution des chances de grossesse, proportionnelle à l'intensité de la consommation tabagique journalière. Le Risque Relatif (RR) de fertilité calculée en fonction du nombre de cigarettes par jour et le suivant [39].

RR= 1,00 (0,90-1,11) chez les fumeuses d'1 à 5 cigarettes par jour.

RR= 0,97 (0,88-1,07) chez les fumeuses de 6 à 10 cigarettes par jour.

RR= 0,93 (0,84-1,04) chez les fumeuses de 11 à 15 cigarettes par jour.

RR= 0,79 (0,70-0,89) chez les fumeuses de 16 à 20 cigarettes par jour.

RR= 0,78 (0,62-0,97) chez les fumeuses de plus de 20 cigarettes par jour.

Augood et al., partant de neuf études de cohorte, ont réalisé une méta-analyse afin d'identifier une association entre infertilité et tabagisme. L'infertilité était définie par un délai de conception allongé, délai défini de façon hétérogène entre les différentes études incluses. Ils ont permis d'établir un risque d'infertilité significativement augmenté et multiplié par 1,42 (1,27-1,58) lors d'un tabagisme féminin [35].

2.3. Action sur la fonction ovarienne

De nombreux métabolites du tabac ont été retrouvés dans le tissu ovarien et dosés dans le liquide folliculaire de patientes fumeuses, suggérant ainsi que le follicule, l'ovocyte, les cellules thécales et de la granulosa évoluent dans un environnement toxique. Différentes études ont ainsi montré la présence de cotinine dans le fluide folliculaire en quantité dose dépendante [40, 41]. D'autres composants tels que le benzopyrène et le cadmium ont été détectés en quantité significativement plus importante dans les cellules de la granulosa ainsi que dans le liquide folliculaire des patientes fumeuses par rapport aux patientes non fumeuses [42-44].

Les effets du tabagisme sur la fonction ovarienne sont :

Diminution de la réserve ovarienne

Une augmentation du risque d'insuffisance ovarienne prématurée, avec l'âge de la ménopause avancé de deux ans, est observée chez les patientes fumeuses [45]. On constate également une augmentation significative de la proportion de fumeuses dans les cas de ménopause précoce: de 22,6% à 29,7% ($p < 0,001$) [46]. Il semble exister une relation dose-effet en fonction du nombre de cigarettes fumées par jour [47, 48].

Altération de la folliculogénèse

Les études animales ont permis de mettre en évidence une diminution de la croissance folliculaire lors d'une exposition au benzopyrène [43], ainsi qu'une déperdition folliculaire lors de l'exposition à des métabolites de la fumée de cigarette [49-52]. La déperdition folliculaire semble plus importante au niveau des follicules primordiaux [53], qui représentent le stock ovarien de follicules.

2.4. Action sur la stéroïdogénèse

La synthèse d'hormones sexuelles débute à partir d'un précurseur lipidique, le cholestérol. Le cholestérol est véhiculé au sein des cellules stéroïdogènes par les lipoprotéines de basse densité (LDL), où il est ensuite transformé en prégnénolone sous l'action d'une enzyme, le cytochrome P450_{scc}. La prégnénolone et la progestérone sont converties en androgènes par deux enzymes, la 17 alpha hydroxylase et la 20 lyase. Les androgènes sont ensuite aromatisés en estrogènes, sous l'action de l'aromatase.

Toutes les étapes de la stéroïdogénèse constituent les cibles des métabolites du tabac :

- Le cadmium diminue la synthèse de LDL et semble inhiber l'activité de la P450_{scc} [54].
- Le benzopyrène inhibe la 17 alpha hydroxylase et la 20 lyase et possède une activité anti-aromatase [55].

Les études cliniques proposent des observations contradictoires concernant les effets du tabagisme sur la synthèse d'hormones stéroïdiennes. Cependant, une tendance à une augmentation des androgènes [56-61] et une diminution de la synthèse des estrogènes et de la progestérone [59, 62, 63], créant un environnement androgénique a été fréquemment décrite.

2.5. Action sur le transport tubaire

De nombreuses études ont mis en évidence une augmentation du taux de grossesses extra-utérines chez les fumeuses. Ce risque est majoré par l'intensité de l'intoxication tabagique. Par ailleurs, il semble être réversible et disparaît après sevrage tabagique [6, 7, 64, 65].

Ces observations laissent à penser que le tabagisme est responsable d'un dysfonctionnement de la trompe. En effet, il a été observé que l'exposition aux métabolites de la fumée du tabac était associée à un déficit des capacités de captation ovocytaire, à une diminution de la fréquence des battements ciliaires et à une altération des contractions des muscles de la trompe [66, 67].

Répercussions du tabac sur la procréation médicalement assistée (PMA)

Plusieurs études ont maintenant clairement démontré l'effet néfaste du tabagisme sur la PMA dont :

1. Une réduction du nombre d'ovocytes obtenus chez les patientes fumeuses ponctionnées avec un taux d'annulation de cycle significativement plus élevé [47, 68, 69].
2. La méta-analyse, incluant 21 études, réalisée par Waylen et al. et dont le but était de comparer les résultats de la PMA chez des patientes fumeuses par rapport à des patientes non fumeuses en terme de taux de Naissances Vivantes (NV), de Grossesses Objectivées à l'écho (GO), de Fausses Couches Spontanées (FCS), de Grossesses Extra-Utérines (GEU), d'ovocytes fertilisés, a montré chez les fumeuses [70] :
 - un taux significativement plus bas de NV par cycle (OR 0,54, 95% CI 0,30-0,99);
 - un taux significativement plus bas de GO par cycle (OR 0,56, 95% CI 0,43-0,73);
 - un taux significativement plus élevé de FCS (OR 2,65, 95% CI 1,33-5,30);
 - un taux significativement plus élevé de GEU (OR 15,69, 95% CI 2,87-85,76);
 - pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux d'ovocytes fertilisés.
3. Enfin, une cohorte suivie pendant 5 ans par Klonoff-Cohen et al. et comprenant 221 couples traités pour infertilité a mis en évidence une réduction de l'efficacité des traitements en PMA chez les fumeuses. Après ajustement, le Risque Relatif (RR) pour les fumeuses d'être enceintes par fécondation in vitro (FIV) ou transfert intra-tubaire de gamètes (TITG) était de 2,71 (1,37-5,35) et pour les couples fumeurs depuis plus de 5 ans, le RR de ne pas aboutir à une naissance était de 4,27 (1,53-11,97) [68].

Ces différentes données montrent donc que l'arrêt du tabac est un élément majeur dans la réussite d'une PMA et ceci peut être un argument pour convaincre les candidats à ce type de prise en charge.

Conclusion

Malgré la prise de conscience des effets délétères du tabac sur la santé générale, la sensibilisation du grand public mais aussi des professionnels de santé à ses effets néfastes sur la fertilité féminine et masculine est encore insuffisante. Les données de la littérature restent difficiles à exploiter en raison de nombreux biais comme le recrutement de la population (souvent issue de centres de PMA), la quantification du tabagisme (évalué par simple questionnaire dans la plupart des cas), la fiabilité relative liée à l'existence d'autres facteurs potentialisant les effets du tabac (alcool, café, autres drogues), et enfin le thème de l'infertilité qui est, par définition, multifactorielle. Malgré ces difficultés, l'analyse de la littérature permet de conclure à un effet négatif du tabagisme actif et passif sur la reproduction humaine. Une prise en charge de cette intoxication avant tout projet parental, notamment en PMA, paraît donc légitime et impérative.

Les structures d'aide à l'arrêt du tabac en Belgique

Depuis 2009, les consultations chez les tabacologues (et les médecins) bénéficient d'un remboursement INAMI.

Conditions de remboursement :

Type de consultation	Montant remboursé
1^{ère} consultation (minimum 45 minutes)	30 euros
2^{ème} à 8^{ème} consultation* (minimum 30 minutes)	20 euros
Femmes enceintes 1 ^{ère} à 8 ^{ème} consultation (max. 8 par grossesse)	30 euros

* sur une période de 2 années civiles.

Les adresses des consultations de tabacologie et des Centres d'Aide aux Fumeurs (CAF) sont disponibles sur la clé usb ci-jointe et sont régulièrement actualisées. Ces adresses sont consultables sur les sites www.naitreetgrandiransatabac.be et www.tabacologue.be ou auprès du Fares au 02 512 29 36.

Tabacstop : 0800/111.00 offre un soutien téléphonique gratuit réalisé par des tabacologues. Un programme d'accompagnement intensif par coaching est disponible sur www.tabacstop.be.

Références

1. Ness, R.B., et al., Cocaine and tobacco use and the risk of spontaneous abortion. *N Engl J Med*, 1999. 340(5): p. 333-9.
2. Redmond, G.P., Effect of drugs on intrauterine growth. *Clin Perinatol*, 1979. 6(1): p. 5-19.
3. Gomez, C., et al., Expired air carbon monoxide concentration in mothers and their spouses above 5 ppm is associated with decreased fetal growth. *Prev Med*, 2005. 40(1): p. 10-5.
4. Mortensen, J.T., et al., Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta praevia, and preeclampsia: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001. 80(10): p. 894-8.
5. Castles, A., et al., Effects of smoking during pregnancy. Five meta-analyses. *Am J Prev Med*, 1999. 16(3): p. 208-15.
6. Saraiya, M., et al., Cigarette smoking as a risk factor for ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1998. 178(3): p. 493-8.
7. Bouyer, J., et al., Risk factors for ectopic pregnancy: a comprehensive analysis based on a large case-control, population-based study in France. *Am J Epidemiol*, 2003. 157(3): p. 185-94.
8. Bunyavejchevin, S., Havanond, P, and Wisawasukmongchol, W. Risk factors of ectopic pregnancy. *J Med Assoc Thai*, 2003. 86 Suppl 2: p. S417-21.
9. Hughes, E.G., et al., Randomized trial of a «stage-of-change» oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. *Fertil Steril*, 2000. 74(3): p. 498-503.
10. Huisman, M., Kunst, A.E. and Mackenbach, J.P. Educational inequalities in smoking among men and women aged 16 years and older in 11 European countries. *Tob Control*, 2005. 14(2): p. 106-13.
11. CDC, Smoking prevalence among women of reproductive age--United States, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2008. 57(31): p. 849-52.
12. Hull, M.G., et al., Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril*, 2000. 74(4): p. 725-33.
13. Wong, W.Y., et al., Cigarette smoking and the risk of male factor subfertility: minor association between cotinine in seminal plasma and semen morphology. *Fertil Steril*, 2000. 74(5): p. 930-5.
14. Vine, M.F., et al., Cotinine concentrations in semen, urine, and blood of smokers and nonsmokers. *Am J Public Health*, 1993. 83(9): p. 1335-8.

15. Pacifici, R., et al., Environmental tobacco smoke: nicotine and cotinine concentration in semen. *Environ Res*, 1995. 68(1): p. 69-72.
16. Stillman, R.J., Rosenberg, M.J. and Sachs, B.P. Smoking and reproduction. *Fertil Steril*, 1986. 46(4): p. 545-66.
17. Vine, M.F., Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl*, 1996. 19(6): p. 323-37.
18. Vine, M.F., et al., Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril*, 1994. 61(1): p. 35-43.
19. Weisberg, E., Smoking and reproductive health. *Clin Reprod Fertil*, 1985. 3(3): p. 175-86.
20. Zavos, P.M., et al., Effects of seminal plasma from cigarette smokers on sperm viability and longevity. *Fertil Steril*, 1998. 69(3): p. 425-9.
21. Pacifici, R., et al., Nicotine, cotinine, and trans-3-hydroxycotinine levels in seminal plasma of smokers: effects on sperm parameters. *Ther Drug Monit*, 1993. 15(5): p. 358-63.
22. Chia, S.E., Ong, C.N and Tsakok, F.M. Effects of cigarette smoking on human semen quality. *Arch Androl*, 1994. 33(3): p. 163-8.
23. Merino, G., Lira, S.C. and Martinez-Chequer, J.C. Effects of cigarette smoking on semen characteristics of a population in Mexico. *Arch Androl*, 1998. 41(1): p. 11-5.
24. Wentz, A.C., Cigarette smoking and infertility. *Fertil Contracept*, 1986. 46(3): p. 365-7.
25. Saleh, R.A., et al., Effect of cigarette smoking on levels of seminal oxidative stress in infertile men: a prospective study. *Fertil Steril*, 2002. 78(3): p. 491-9.
26. de Lamirande, E. and Gagnon, C. Impact of reactive oxygen species on spermatozoa: a balancing act between beneficial and detrimental effects. *Hum Reprod*, 1995. 10 Suppl 1: p. 15-21.
27. Sun, J.G., Jurisicova, A. and Casper, R.F. Detection of deoxyribonucleic acid fragmentation in human sperm: correlation with fertilization in vitro. *Biol Reprod*, 1997. 56(3): p. 602-7.
28. Rubes, J., et al., Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril*, 1998. 70(4): p. 715-23.
29. Shi, Q., et al., Cigarette smoking and aneuploidy in human sperm. *Mol Reprod Dev*, 2001. 59(4): p. 417-21.
30. Tarin, J.J., Potential effects of age-associated oxidative stress on mammalian oocytes/embryos. *Mol Hum Reprod*, 1996. 2(10): p. 717-24.
31. Agarwal, A. and Said, T.M. Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update*, 2003. 9(4): p. 331-45.

32. Huncharek, M. Kupelnick, B. and Klassen, H. Paternal smoking during pregnancy and the risk of childhood brain tumors: results of a meta-analysis. *In Vivo*, 2001. 15(6): p. 535-41.
33. Ji, B.T., et al., Paternal cigarette smoking and the risk of childhood cancer among offspring of nonsmoking mothers. *J. Natl Cancer Inst*, 1997. 89(3): p. 238-44.
34. Magnani, C., et al., Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori*, 1990. 76(5): p. 413-9.
35. Augood, C., K. Duckitt, and A.A. Templeton, Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*, 1998. 13(6): p. 1532-9.
36. Bolumar, F., Olsen, J. and Boldsen, J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol*, 1996. 143(6): p. 578-87.
37. Munafò, M., et al., Does cigarette smoking increase time to conception? *J Biosoc Sci*, 2002. 34(1): p. 65-73.
38. Hassan, M.A. and Killick, S.R. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*, 2004. 81(2): p. 384-92.
39. Howe, G., et al., Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985. 290(6483): p. 1697-700.
40. Weiss, T. and Eckert, A. Cotinine levels in follicular fluid and serum of IVF patients: effect on granulosa-luteal cell function in vitro. *Hum Reprod*, 1989. 4(5): p. 482-5.
41. Zenzes, M.T., et al., Cotinine, a major metabolite of nicotine, is detectable in follicular fluids of passive smokers in in vitro fertilization therapy. *Fertil Steril*, 1996. 66(4): p. 614-9.
42. Neal, M.S., Zhu, J. and Foster, W.G. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol*, 2008. 25(1): p. 100-6.
43. Neal, M.S., et al., Follicle growth is inhibited by benzo-[a]-pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. *Hum Reprod*, 2007. 22(4): p. 961-7.
44. Zenzes, M.T., et al., Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril*, 1995. 64(3): p. 599-603.
45. Jick, H. and Porter, J. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program, Boston University Medical Center. *Lancet*, 1977. 1(8026): p. 1354-5.
46. van Noord, P.A., et al., Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril*, 1997. 68(1): p. 95-102.

47. Freour, T., et al., Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*, 2008. 16(1): p. 96-102.
48. Torgerson, D.J., et al., Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas*, 1994. 19(2): p. 83-92.
49. Lienesch, L.A., Dumont, J.N. and Bantle, J.A. The effect of cadmium on oogenesis in *Xenopus laevis*. *Chemosphere*, 2000. 41(10): p. 1651-8.
50. Mattison, D.R., et al., Ovarian toxicity of benzo(a)pyrene and metabolites in mice. *Reprod Toxicol*, 1989. 3(2): p. 115-25.
51. Miller, M.M., et al., The effect of benzo(a)pyrene on murine ovarian and corpora lutea volumes. *Am J Obstet Gynecol*, 1992. 166(5): p. 1535-41.
52. Shiromizu, K. and Mattison, D.R. The effect of intraovarian injection of benzo(a)pyrene on primordial oocyte number and ovarian aryl hydrocarbon [benzo(a)pyrene] hydroxylase activity. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1984. 76(1): p. 18-25.
53. Tuttle, A.M., Stampfli, M. and Foster, W.G. Cigarette smoke causes follicle loss in mice ovaries at concentrations representative of human exposure. *Hum Reprod*, 2009. 24(6): p. 1452-9.
54. Smida, A.D., et al., Cadmium stimulates transcription of the cytochrome p450 side chain cleavage gene in genetically modified stable porcine granulosa cells. *Biol Reprod*, 2004. 70(1): p. 25-31.
55. Dong, W., et al., Benzo(a)pyrene decreases brain and ovarian aromatase mRNA expression in *Fundulus heteroclitus*. *Aquat Toxicol*, 2008. 88(4): p. 289-300.
56. Barbieri, R.L., McShane, P.M. and Ryan, K.J. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril*, 1986. 46(2): p. 232-6.
57. Bodis, J., et al., Influence of nicotine on progesterone and estradiol production of cultured human granulosa cells. *Early Pregnancy*, 1997. 3(1): p. 34-7.
58. Gocze, P.M., Szabo, I. and Freeman, D.A. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol*, 1999. 13(4): p. 266-72.
59. Piasek, M. and Laskey, J.W. Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. *Reprod Toxicol*, 1994. 8(6): p. 495-507.
60. Sanders, S.R., Cuneo, S.P. and Turzillo, A.M. Effects of nicotine and cotinine on bovine theca interna and granulosa cells. *Reprod Toxicol*, 2002. 16(6): p. 795-800.
61. Vidal, J.D., et al., In vitro exposure to environmental tobacco smoke induces CYP1B1 expression in human luteinized granulosa cells. *Reprod Toxicol*, 2006. 22(4): p. 731-7.

- 62.Paksy, K., et al., Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *J Appl Toxicol*, 1997. 17(5): p. 321-7.
- 63.Paksy, K., et al., Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH, and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in estrous rats. *Reprod Toxicol*, 1989. 3(4): p. 241-7.
- 64.Karaer, A., Avsar, F.A. and Batioglu, S. Risk factors for ectopic pregnancy: a case-control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2006. 46(6): p. 521-7.
- 65.Stergachis, A., et al., Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol*, 1991. 133(4): p. 332-7.
- 66.Magers, T., et al., Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. *Reprod Toxicol*, 1995. 9(6): p. 513-25.
- 67.Riveles, K., et al., Smoke from traditional commercial, harm reduction and research brand cigarettes impairs oviductal functioning in hamsters (*Mesocricetus auratus*) in vitro. *Hum Reprod*, 2007. 22(2): p. 346-55.
- 68.Klonoff-Cohen, H., et al., Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*, 2001. 16(7): p. 1382-90.
- 69.Weigert, M., et al., The effect of smoking on oocyte quality and hormonal parameters of patients undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet*, 1999. 16(6): p. 287-93.
- 70.Waylen, A.L., et al., Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2009. 15(1): p. 31-44.

Dépôt légal : D/2011/5052/2
Editeur responsable :
Jean-Paul Van Vooren,
Fares asbl, rue de la Concorde, 56. 1050 Bruxelles

Mise en page:
Michael Clarino, Fares asbl
Décembre 2011
© Fares asbl

Une initiative du Fares asbl



avec le soutien du SPF Santé Publique et de l'INAMI,
dans le cadre du Fonds fédéral de lutte contre les assuétudes

