

Conséquences du tabagisme sur la reproduction

Tobacco consumption and reproductive functions

Clotilde Dechanet*, Sophie Christin-Maitre**

Tabac et hormones

Chez les patientes tabagiques, des anomalies hormonales ont été identifiées, en particulier une augmentation de la testostérone totale et de la testostérone libre (4), avec une augmentation de la FSH (5). In vitro et sur un modèle animal murin, plusieurs équipes ont observé des anomalies de la stéroïdogénèse lors de l'exposition aux métabolites du tabac, avec une diminution de la synthèse d'estradiol et de progestérone par le corps jaune (6, 7). Parmi les constituants de la fumée de cigarette, certaines molécules sont responsables d'une altération des processus de stéroïdogénèse (8). En effet, certains toxiques contenus dans la fumée de cigarette ont une activité anti-aromatase et induisent une diminution de la synthèse d'estradiol au profit d'une augmentation de la synthèse d'androgènes (9). Au contraire, certains métabolites ont des propriétés estrogéniques (10) qui contrebalancent probablement cette altération de la balance estrogène/androgène. Les différents mécanismes impliqués dans l'altération de la stéroïdogénèse semblent complexes. Les toxiques pourraient faire partie des modulateurs endocriniens avec des aspects estrogénique ou anti-estrogénique.

Tabac et folliculogénèse

L'intoxication tabagique augmente le risque de ménopause précoce, avec une avancée moyenne de l'âge de la ménopause de 2 ans chez les patientes tabagiques (11). Une altération plus précoce des tests de réserve ovarienne a été mise en évidence chez les femmes tabagiques, ce qui suggère une atteinte prématurée de la réserve ovarienne (5). Ces femmes présentent une augmentation de la FSH à J3 du cycle et une diminution de la concentration de l'hormone antimüllérienne, marqueur quantitatif de la réserve ovarienne, par rapport aux femmes non fumeuses (12). Parallèlement à cette répercussion sur la réserve ovarienne, le tabac est probablement

» En France, en 2006, la prévalence du tabagisme était de 33 % chez les femmes âgées de 18 à 24 ans, et également de 33 % chez les femmes âgées de 25 à 44 ans (1), signant une augmentation du tabagisme chez les femmes en âge de procréer. De nombreuses études épidémiologiques ont montré un effet délétère du tabac sur la fertilité spontanée ainsi que sur les résultats en assistance médicale à la procréation (2). Le tabagisme est associé à une augmentation du risque d'infertilité, à une diminution de la fécondabilité (2), définie par la probabilité mensuelle de conception en l'absence de contraception. De même, le tabagisme est associé à un allongement du délai nécessaire à concevoir (3). Le tabagisme féminin semble donc être, à lui seul, un facteur d'infertilité. La fumée de cigarette contient plus d'un millier de toxiques, parmi lesquels les plus connus et les plus étudiés sont la nicotine et son métabolite, la cotinine, les hydrocarbures polycycliques tels que le benzo(a)pyrène, et les métaux lourds tels que le cadmium et le plomb. Ces différents toxiques exercent des effets négatifs et divers sur les différentes étapes de la reproduction.

Mots-clés : Tabac – Ovocyte – Fertilité.

Keywords: Tobacco – Ovocyte – Fertility.

à l'origine d'une altération de la qualité ovocytaire. En effet, en fécondation in vitro (FIV), une anomalie de la maturation des complexes cumulo-ovocytaires a été observée chez les patientes tabagiques, qui présentent une augmentation du nombre d'ovocytes immatures (13). Il existe sur les ovocytes des récepteurs appelés AhR (*aryl hydrocarbon receptors*). Ce sont des récepteurs de la dioxine. Il a été montré dans des études cytogénétiques que les métabolites du tabac sont aussi associés à une perturbation du fuseau méiotique et à une augmentation du nombre d'ovocytes aneuploïdes (14). De plus, de nombreux métabolites de la fumée de cigarette comme la cotinine, le benzo(a)pyrène et le cadmium ont été identifiés dans le liquide folliculaire (15-17), liquide qui constitue l'environnement de l'ovocyte

* Service de médecine de la reproduction, hôpital Arnaud de Villeneuve, Montpellier.
** Service d'endocrinologie de la reproduction, hôpital Saint-Antoine, Paris.

au cours de sa croissance et de sa maturation. Ces métabolites du tabac sont responsables d'une augmentation du stress oxydatif et des phénomènes de mort cellulaire pouvant expliquer une anomalie du développement folliculaire et de la qualité ovocytaire.

Tabac et embryon

Concernant les effets du tabac sur le développement préimplantatoire du zygote, il existe actuellement peu d'études. Une approche des effets du tabac a été possible grâce à quelques études comparant les résultats en FIV chez des patientes tabagiques et des patientes non fumeuses. Les résultats sont discordants, mais il semblerait que, dans la majorité des études, l'exposition maternelle au tabagisme altère la qualité du conceptus (18). En effet, il existe une augmentation de la fragmentation cellulaire des embryons issus de mère tabagique (19). Certaines études ont identifié des métabolites du tabac, comme le benzo(a)pyrène et la nicotine, au niveau du conceptus et de l'environnement utérin (20). Ainsi, la présence de ces métabolites traduit un passage des toxiques dans la cavité utérine et dans l'embryon à des stades précoces de formation.

Tabac et trompes utérines

Un éventuel effet délétère du tabac sur le fonctionnement de la trompe utérine a été évoqué à la suite de l'augmentation de l'incidence des grossesses extra-utérines chez les patientes tabagiques. Dans une étude épidémiologique, A. Stergachis et al. ont montré une association entre grossesse ectopique et tabagisme (OR = 1,3 [1,0-1,8]) [21]. Le risque de grossesse ectopique semble lié à la quantité journalière de cigarettes consommées (22). Le tabagisme est associé à une perturbation du fonctionnement normal de la trompe de Fallope, avec altération de la paroi de la trompe, qui est tapissée de cellules ciliées. Le rôle essentiel de ces cellules est de transporter le conceptus vers la cavité utérine. Or, le tabagisme entraîne une diminution du battement ciliaire de la muqueuse tubaire, et ainsi une altération du transport du conceptus (23). Cet effet délétère du tabagisme sur le fonctionnement tubaire peut expliquer un retard à la progression de l'embryon dans la trompe, avec pour conséquence un développement ectopique de la grossesse.

Tabac et implantation embryonnaire

Un effet délétère du tabagisme sur l'implantation embryonnaire est suspecté au vu des taux d'implantation embryonnaire plus bas chez les patientes tabagiques en FIV que chez les femmes non tabagiques. S.R. Soares et al. ont remarqué, dans une étude incluant des patientes en don d'ovocytes, que les taux d'implantation étaient significativement diminués chez les receveuses tabagiques (24). Pour le mécanisme impliqué, il est nécessaire de rappeler que l'implantation embryonnaire est le résultat d'une adhésion de l'embryon à la muqueuse utérine et à une invasion progressive de celle-ci. Lors de l'exposition à des toxiques de la fumée de cigarette, le processus d'invasion de l'endomètre semble perturbé (25). Or, cette phase précoce d'invasion de l'endomètre est cruciale pour le développement ultérieur et la croissance du fœtus. En effet, lors d'une exposition au tabac au moment des stades précoces d'implantation embryonnaire, une hypotrophie fœtale est observée à des stades plus tardifs de la grossesse, même si l'exposition au tabac n'a concerné que la période péri-implantatoire (26). Le sevrage tabagique semble donc indispensable avant toute conception et non pas seulement au moment de la découverte d'un test de grossesse positif, quand les phénomènes d'implantation ont déjà débuté.

Tabac et hémodynamique artérielle utérine

Un potentiel effet du tabagisme sur l'hémodynamique artérielle utérine et, en conséquence, sur la vascularisation utérine a été démontré. Il a été retrouvé une corrélation entre le tabagisme maternel et une augmentation des résistances vasculaires utérines en fonction du taux circulant de cotinine plasmatique au doppler utérin. Par ailleurs, dans les instants qui suivent la consommation aiguë de tabac, il a été observé une élévation de la résistance artérielle utérine traduisant une vasoconstriction locale et une chute du débit sanguin utérin, avec un retour à des valeurs normales à distance de la consommation de cigarette (27). Au niveau de l'artère utérine, l'effet de l'inhalation de fumée de cigarette reste probablement un phénomène aigu et observable dans les minutes qui suivent la consommation. L'existence d'un effet délétère sur l'hémodynamique artérielle utérine et les conséquences à plus long terme restent à démontrer.

Tabac et avortements spontanés précoces

En cas de grossesses spontanées, il a été démontré, lors d'une enquête épidémiologique incluant 14 779 femmes, que le tabagisme était associé à une augmentation statistiquement significative du risque d'avortements spontanés (OR = 1,6 [1,1-2,1]), quelle que soit la consommation journalière de cigarettes, et d'autant plus que l'âge de début de l'intoxication avait été précoce (28). Le mécanisme pourrait impliquer une diminution de la synthèse de la progestérone par le corps jaune induite par le tabac (29). Cette hormone étant responsable de la quiescence myométriale, sa diminution pourrait être responsable de l'interruption de la gestation.

Notion de dose cumulée et de sensibilité individuelle

Il est à noter que les métabolites du tabac exercent un effet délétère de manière dose-dépendante (30). Cependant, la toxicité ovarienne des métabolites du tabac est variable entre différentes espèces et entre différents individus, introduisant la notion de sensibilité individuelle aux différents métabolites de la fumée de cigarette (31). Plusieurs études ont montré qu'une exposition faible mais répétée aux métabolites de la fumée du tabac induit plus d'effets délétères qu'une exposition unique à dose équivalente (31). Ces expériences suggèrent une toxicité augmentée lors d'un tabagisme chronique. La notion d'un effet-dose et d'une sensibilité individuelle au tabac peut expliquer que l'on observe, selon les femmes, soit une absence de retentissement sur la fertilité, soit un effet délétère sur la fonction ovarienne.

Tabac et fertilité masculine

Les effets du tabagisme sur la fertilité masculine ont été moins étudiés et sont actuellement moins évidents. Cependant, dans une étude incluant 8 515 couples planifiant une grossesse, un allongement du délai de conception a été montré lorsque le conjoint était exposé à un tabagisme. L'allongement du délai de conception est proportionnel au nombre de cigarettes consommées. Il est plus important lorsque la consommation quotidienne excède 15 cigarettes (32). Peu d'études ont évalué un éventuel effet du tabagisme sur la spermatogenèse et les facteurs spermatiques. Dans une cohorte comprenant 655 fumeurs et 1 131 non-fumeurs, R. Künzle et al. ont montré qu'un tabagisme masculin était associé à une

diminution de la concentration spermatique, à une augmentation des spermatozoïdes avec une forme anormale et à une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (33). À l'inverse, H. Trummer et al., dans une cohorte de 418 fumeurs et de 517 non-fumeurs, n'ont pas retrouvé d'effet délétère du tabagisme sur la concentration de spermatozoïdes et sur leur mobilité (34). Ces résultats contradictoires peuvent être expliqués par la notion de sensibilité individuelle, de dose et de durée d'exposition, et par la présence d'autres toxiques associés pouvant être néfastes (alcool, toxiques environnementaux, etc.).

Tabagisme et assistance médicale à la procréation

De nombreuses études ont évalué les effets du tabagisme sur les résultats de la FIV. À ce jour, trois méta-analyses ont colligé les résultats des effets du tabagisme sur les taux de grossesse en FIV. La première, menée par E.G. Hughes et al. en 1996, comprenait 13 études. La présence d'un tabagisme lors de la tentative de FIV était associée à une diminution de la probabilité de grossesse (OR = 0,57 [0,42-0,78]) [35]. La deuxième, conduite par W. Feichtinger et al. en 1997, a inclus 8 études et 799 patientes. Le taux de grossesse était significativement plus bas chez les patients tabagiques (14 % contre 21 % ; $p < 0,001$) [36]. La troisième, menée par C. Augood et al. en 1998, comprenait 9 études. La probabilité d'obtenir une grossesse chez des fumeuses comparée à celle des non-fumeuses était significativement diminuée (OR = 0,66 [0,49-0,88]) [37]. Ces trois méta-analyses sont concordantes et montrent un effet délétère du tabagisme sur les résultats en FIV. Le tabagisme féminin lors d'une FIV a des effets néfastes sur toutes les étapes de la procédure (le nombre et la qualité ovocytaire, la qualité embryonnaire, l'implantation utérine) et augmente le risque d'avortements spontanés précoces. La quantité journalière de cigarettes fumées et la durée d'exposition semblent être les deux principaux facteurs aggravant les résultats en termes de grossesse en FIV (38).

Un effet délétère du tabagisme masculin en l'absence de tabagisme féminin semble aussi être responsable de moins bons résultats en FIV, et le risque de ne pas obtenir de grossesse est multiplié par 2,00 (1,01-3,96) lorsque les deux membres du couple sont fumeurs par rapport à un couple non fumeur (38). Actuellement, au sein d'un couple, il semble toutefois difficile de conclure que le tabagisme masculin exerce un effet délétère, soit par une action directe sur la spermatogenèse, soit par le biais du tabagisme passif féminin altérant la fonction ovarienne.

Conclusion

Le tabagisme féminin est responsable d'un effet délétère sur la reproduction humaine, en fertilité spontanée mais aussi en assistance médicale à la procréation. Il est à l'origine d'un allongement du délai de conception. Il est associé à une anomalie de la stéroïdogenèse, de la folliculogénèse, à une perturbation ovocytaire quantitative et qualitative, à une altération du transport tubaire du conceptus et à un défaut d'implantation embryonnaire. Les risques d'avortement spontané précoce et de grossesse extra-utérine sont augmentés en cas d'exposition à un tabagisme. L'altération de la

réserve ovarienne peut expliquer l'apparition plus précoce de la ménopause. Ainsi, dans un couple, les deux partenaires doivent être encouragés à accepter un sevrage tabagique pour préserver leur fertilité. De plus, il est souhaitable que le sevrage débute avant toute conception. Lors d'une prise en charge en assistance médicale à la procréation, la présence d'un tabagisme soit masculin soit féminin représente un facteur négatif diminuant les chances d'obtenir une grossesse. Ainsi, le traitement d'une infertilité doit comprendre une consultation de tabacologie afin d'envisager un sevrage tabagique et d'optimiser les chances de succès. ■

RÉFÉRENCES

- Guilbert P. GA. Baromètre Santé, INPES. 2006.
- Curtis KM, Savitz DA, Ar buckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997;146(1):32-41.
- Bolumar F, Olsen J, 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):578-87.
- Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2005;83(2):302-8.
- Cooper GS, Baird DD, Hulka BS, Weinberg CR, Savitz DA, Hughes CL Jr. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obstet Gynecol* 1995;85(3):407-11.
- Gocze PM, Szabo I, Freeman DA. Influence of nicotine, cotinine, anabasine and cigarette smoke extract on human granulosa cell progesterone and estradiol synthesis. *Gynecol Endocrinol* 1999;13(4):266-72.
- Paksy K, Rajczy K, Forgacs Z et al. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. *J Appl Toxicol* 1997;17(5):321-7.
- Mlynarcikova A, Fickova M, Scsukova S. Ovarian intrafollicular processes as a target for cigarette smoke components and selected environmental reproductive disruptors. *Endocr Regul* 2005;39(1):21-32.
- Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986;46(2):232-6.
- Gozgit JM, Nestor KM, Fasco MJ, Pentecost BT, Arcaro KF. Differential action of polycyclic aromatic hydrocarbons on endogenous estrogen-responsive genes and on a transfected estrogen-responsive reporter in MCF-7 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;196(1):58-67.
- Jick H, 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):1354-5.
- Freour T, Masson D, Mirallie S et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online* 2008;16(1):96-102.
- Zenzen MT, Reed TE, Casper RF. Effects of cigarette smoking and age on the maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1997;12(8):1736-41.
- Mailhes JB, Young D, Caldito G, London SN. Sensitivity of mouse oocytes to nicotine-induced perturbations during oocyte meiotic maturation and aneuploidy in vivo and in vitro. *Mol Hum Reprod* 2000;6(3):232-7.
- Zenzen MT, Reed TE. Interovarian differences in levels of cotinine, a major metabolite of nicotine, in women undergoing IVF who are exposed to cigarette smoke. *J Assist Reprod Genet* 1998;15(2):99-103.
- Zenzen MT, Puy LA, Bielecki R. Immunodetection of benzo[a]pyrene adducts in ovarian cells of women exposed to cigarette smoke. *Mol Hum Reprod* 1998;4(2):159-65.
- Zenzen MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril* 1995;64(3):599-603.
- Zenzen MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update* 2000;6(2):122-31.
- Gruber I, Just A, Birner M, Löscher A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote, and day 3 pre-embryo quality in in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 2008;90(4):1249-52.
- Fabro S. Penetration of chemicals into the oocyte, uterine fluid, and preimplantation blastocyst. *Environ Health Perspect* 1978;24:25-9.
- Stergachis A, Scholes D, Daling JR, Weiss NS, Chu J. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991;133(4):332-7.
- 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;178(3):493-8.
- Riveles K, Roza R, Talbot P. Phenols, quinolines, indoles, benzene, and 2-cyclopenten-1-ones are oviductal toxicants in cigarette smoke. *Toxicol Sci* 2005;86(1):141-51.
- Soares SR, Simon C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007;22(2):543-7.
- Genbacev O, McMaster MT, Lasic J et al. Concordant in situ and in vitro data show that maternal cigarette smoking negatively regulates placental cytotrophoblast passage through the cell cycle. *Reprod Toxicol* 2000;14(6):495-506.
- Esposito ER, Horn KH, Greene RM, Pisano MM. An animal model of cigarette smoke-induced in utero growth retardation. *Toxicology* 2008;246(2-3):193-202.
- Albuquerque CA, Smith KR, Johnson C, Chao R, Harding R. Influence of maternal tobacco smoking during pregnancy on uterine, umbilical and fetal cerebral artery blood flows. *Early Hum Dev* 2004;80(1):31-42.
- Mishra GD, Dobson AJ, Schofield MJ. Cigarette smoking, menstrual symptoms and miscarriage among young women. *Aust N Z J Public Health* 2000;24(4):413-20.
- Piasek M, Laskey JW. Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. *Reprod Toxicol* 1994;8(6):495-507.
- Miller MM, Plowchalk DR, Weitzman GA, London SN, Mattison DR. The effect of benzo(a)pyrene on murine ovarian and corpora lutea volumes. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(5):1535-41.
- Borman SM, Chrowhan PJ, Sipes IG, Hoyer PB. Ovotoxicity in female Fischer rats and B6 mice induced by low-dose exposure to three polycyclic aromatic hydrocarbons: comparison through calculation of an ovotoxic index. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;167(3):191-8.
- Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WC. Delayed conception and active and passive smoking. The Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. *Fertil Steril* 2000;74(4):725-33.
- Künzle R, Mueller MD, Hänggi W, Birkhäuser MH, Drescher H, Bersinger NA. Semen quality of male smokers and nonsmokers in infertile couples. *Fertil Steril* 2003;79(2):287-91.
- Trummer H, Habermann H, Haas J, Pummer K. The impact of cigarette smoking on human semen parameters and hormones. *Hum Reprod* 2002;17(6):1554-9.
- Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66(5):679-89.
- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet* 1997;14(10):596-9.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13(6):1532-9.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2001;16(7):1382-90.