

# Tabac et reproduction

## Tobacco and reproduction

Joelle Belaisch-Allart  
Jean-Marc Mayenga

Service de gynécologie obstétrique et  
médecine de la reproduction, centre  
hospitalier des 4-Villes, Saint-Cloud,  
France  
<j.belaischallart@ch4v.fr>

**Résumé.** De multiples études épidémiologiques et expérimentales démontrent l'influence négative du tabagisme de la femme et de l'homme sur la fertilité, naturelle ou avec assistance médicale à la procréation, et sur la grossesse. Les effets toxiques du tabagisme maternel sur la grossesse et le devenir du fœtus sont bien démontrés et de plus en plus connus des futurs parents. Les conséquences du tabac sur la fertilité naturelle ou assistée sont à la fois dose-dépendantes et réversibles. Il importe qu'une information détaillée soit délivrée à tous les couples ayant un projet parental, ce qui nécessite la diffusion de ces informations auprès du corps médical. L'idéal serait que l'arrêt du tabac soit systématiquement préconisé et réalisé pour préserver la fertilité dès le désir de grossesse et non, comme c'est trop souvent le cas actuellement, seulement en début de grossesse.

**Mots clés :** tabac, reproduction féminine, reproduction masculine, mode de vie

**Abstract.** The adverse effects of cigarette smoking on female and male fertility have been clearly documented in several reviews of multiple studies of natural and assisted conception. Maternal smoking during pregnancy is known to be associated with adverse pregnancy outcomes. Smoking cessation interventions are an essential approach to reduce and/or prevent exposure to the numerous toxicants. Recent data offer a valuable support to discourage women to smoke before pregnancy to preserve their reproductive potential.

**Key words:** tobacco, female reproduction, male reproduction, lifestyle

Le tabagisme représente, en France comme dans la plupart des pays développés, la première cause de mortalité évitable, et constitue un véritable problème de santé publique. Les femmes sont, historiquement, entrées dans le tabagisme environ cinquante ans après les hommes, mais contrairement à eux, elles fument de plus en plus. Le lien entre la consommation tabagique et de nombreuses pathologies cancéreuses (poumon, estomac et vessie), cardiovasculaires et pulmonaires est désormais bien connu du public, et l'effet néfaste sur la grossesse commence également à être diffusé, l'effet délétère sur la fertilité naturelle ou après traitement l'est beaucoup moins, de même que l'effet sur l'avancement de l'âge de la ménopause, qui survient en moyenne deux ans plus tôt chez une femme fumeuse.

### Tabagisme féminin et fertilité naturelle

De nombreuses études épidémiologiques ont, au cours des trente

dernières années, démontré que le tabagisme augmentait le délai de conception [1-4]. Une étude de cohorte réalisée en France chez 1 887 couples volontaires a mis en évidence une chute de la fertilité chez les fumeuses. Le taux cumulatif de grossesses à un an était, chez les fumeuses, de 15 % inférieur à celui des non fumeuses, mais ce de façon non significative, en prenant en compte de nombreuses covariables (âge, parité, contraception) [1]. Une revue de la littérature incluant treize études réalisées entre 1968 et 1995, concernant au total 50 000 femmes, a conclu, pour douze d'entre elles à une diminution de la fécondité naturelle des fumeuses avec un odd ratio (ou risque relatif) inférieur à 1 [2]. Une deuxième méta-analyse incluant douze études en reproduction naturelle a montré que le risque d'infertilité était supérieur chez les fumeuses, ainsi que le risque de mettre plus de un an à concevoir [3]. Une étude anglaise a évalué l'effet du tabac sur le délai nécessaire à concevoir chez 8 515 grossesses planifiées.

Médecine  
de la **Reproduction**

Tirés à part : J. Belaisch-Allart

doi:10.1684/mte.2018.0709

Le risque de concevoir dans un délai supérieur à six mois était, chez les fumeuses, supérieur de 23 % à celui des non fumeuses (OR = 1,23 ; 0,98-1,49), et celui de concevoir au-delà de un an de 54 % (OR = 1,54 ; 1,19-2,10). Cette étude conclut qu'un retard de conception, statistiquement significatif, supérieur à six mois, est observé chez les femmes présentant un tabagisme actif ou passif [5]. Une enquête danoise par questionnaire, mené sur 3 773 femmes de 18 à 40 ans planifiant une grossesse entre 2007 et 2011 (474 fumeuses régulières, 212 occasionnelles, 741 ayant fumé et 2 346 n'ayant jamais fumé), suivies sur 15 774 cycles menstruels et 2 578 grossesses, a démontré que fécondabilité des fumeuses régulières est de 0,89 par rapport à celle des femmes n'ayant jamais fumé (95%CI : 0,77-1,03) [6].

L'ensemble de ces études démontrent une relation indéniable entre la consommation du tabac par la femme et la diminution de la fertilité naturelle, quel que soit l'indicateur mesuré.

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer l'effet néfaste du tabac sur la reproduction.

### **Des altérations tubaires**

L'une des hypothèses retenue pour expliquer la baisse de la fertilité naturelle est une action locale de la nicotine sur le mucus cervical, ajoutée à une action directe sur la motilité ciliaire, entraînant une anomalie du péristaltisme tubaire. D'autres études ont suggéré un effet indirect, lié à l'action antioestrogène de la nicotine, qui pourrait modifier la contractilité tubaire. Ces anomalies du péristaltisme tubaire pourraient expliquer le risque accru de grossesses extra-utérines et d'infections [4].

### **Une diminution de la réserve ovarienne**

La nicotine aurait également un effet direct sur l'axe hypothalamohypophysaire et induirait une diminution de la réserve ovarienne. Le taux d'hormone folliculostimulante (FSH) est augmenté chez les fumeuses [7]. L'effet sur le taux d'hormone antimüllérienne (AMH) a été plus discuté, mais ce taux est diminué chez les fumeuses de vingt cigarettes et plus [8]. Le tabac avance l'âge de la ménopause, qui survient en moyenne deux ans plus tôt que les non-fumeuses, et diminue ainsi la période de fécondité [9]. L'arrêt de la consommation du tabac paraît diminuer le risque de survenue d'une insuffisance ovarienne prématurée. Les ex-fumeuses atteignent leur ménopause plus tard que les fumeuses mais plus tôt que celles qui n'ont jamais fumé [4].

### **Un effet direct sur les ovocytes**

L'ovocyte humain semble sensible aux hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la

fumée de cigarette. Le stress oxydatif et la production de radicaux libres générés par le tabac pourraient provoquer des altérations du cytosquelette de l'ovocyte [4].

### **Une action utérine et endométriale**

La diminution du taux de grossesse après don d'ovocyte chez les receveuses fumeuses confirme l'effet utérin [10].

## **Tabagisme féminin et fertilité après assistance médicale à la procréation**

Malgré une certaine hétérogénéité des études, leurs résultats suggèrent que de nombreux paramètres sont affectés :

- diminution de la réserve ovarienne : avec des taux de FSH, d'œstradiol et d'androgènes au troisième jour du cycle plus élevés que chez les non-fumeuses,
- doses de gonadotrophines consommées plus élevées lors de la stimulation ovarienne que chez les non-fumeuses,
- diminution du pic d'œstradiol le jour du déclenchement,
- perturbation de la stéroïdogenèse folliculaire,
- diminution du nombre d'ovocytes recueillis,
- modification de la maturation ovocytaire,
- diminution du taux de fécondation,
- altération de la qualité embryonnaire,
- altération de la réceptivité utérine,
- diminution des taux d'implantation et des taux de grossesse.

Les paramètres altérés diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui peut s'expliquer par l'hétérogénéité des techniques d'évaluation de l'intoxication tabagique utilisées (interrogatoire simple ou dosages variés). La méta-analyse de Waylen [11] avait démontré, dès 2009, que les fumeuses obtiennent significativement moins de naissances vivantes par cycle (OR : 0,54, 95%CI : 0,30-0,99) et de grossesses cliniques par cycle (OR : 0,56, 95%CI : 0,43-0,73), et présentent significativement plus de fausses couches spontanées (FCS) (OR : 2,65, 95%CI : 1,33-5,30) et de grossesses extra-utérines (GEU) (OR : 15,69, 95%CI : 2,87-85,76). Les taux de fécondation ne sont pas significativement différents entre fumeuses et non fumeuses. La toute récente méta-analyse de Budani a repris vingt-six études et démontre également un taux de naissance moindre chez les fumeuses (OR : 0,59, 95%CI : 0,44-0,79 ; P = 0,0005), un taux de grossesse clinique inférieur (OR : 0,53, 95%CI : 0,41-0,68 ; P < 0,0001) et une incidence des fausses couches significativement plus importante (OR : 2,22, 95%CI : 1,10-4,48 ; P = 0,025) [12].

### Tabagisme masculin et fertilité

L'effet sur la fertilité spontanée est démontré par l'allongement du temps pour concevoir chez les couples dont l'homme fume quinze cigarettes ou plus par jour [5]. La très récente revue de Bendayan sur l'impact des toxiques, du mode de vie et de l'environnement sur la fertilité masculine résume les connaissances actuelles [13]. De nombreuses études ont démontré que la majorité des fumeurs présentent une diminution significative du volume de l'éjaculat, de la numération et de la mobilité spermatique ainsi qu'une augmentation des formes atypiques [14-16]. Un effet dose est également démontré. L'arrêt du tabac améliorerait la qualité spermatique en trois mois.

Les mécanismes d'action du tabac sur la spermatogenèse sont multiples, et de nombreuses substances chimiques présentes dans la fumée de cigarette ont des effets délétères sur elle [13]. Le sang et le liquide séminal des fumeurs présentent une concentration anormalement élevée de métaux lourds, tels le plomb et le cadmium [13]. L'étude de Pant a mis en évidence une corrélation significative, négative, entre les taux de plomb et de cadmium dans le liquide séminal et la concentration, la mobilité et la morphologie spermatique [17]. Un autre mécanisme serait l'action de la nicotine, métabolisée en trans-3-hydroxycotinine, dont le niveau dans le liquide séminal est corrélé à une baisse de la motilité spermatique [18].

L'inflammation pourrait également jouer un rôle [13]. Enfin, le tabac altère la qualité intrinsèque des spermatozoïdes qui, chez les fumeurs, présentent une fragmentation de l'ADN plus élevée que chez les non-fumeurs [19].

Le tabagisme masculin a également un effet néfaste dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation : diminution de chances de grossesse évolutive [20], diminution des taux de succès en fécondation *in vitro* et en injection intracytoplasmique de spermatozoïdes [21] et augmentation des fausses couches spontanées [22].

### Tabac et grossesse

Les risques auxquels le tabagisme de la mère expose l'embryon et le fœtus sont liés à deux substances principales : le monoxyde de carbone (CO) et la nicotine. Le monoxyde de carbone, se fixant sur l'hémoglobine fœtale immature, est responsable d'une hypoxie profonde et prolongée de l'embryon. La nicotine a une action vasoconstrictrice sur la circulation fœto-maternelle (utéro-placentaire). Le tabagisme maternel augmente le risque de fausse couche spontanée précoce, de grossesse extra-utérine, de mortinatalité, de mort subite inexpliquée du nourrisson, le risque de prématurité et de grande pré-

maturité. Il est associé à une diminution du risque de pré-éclampsie.

Son impact sur la croissance fœtale est une diminution d'environ 10 à 20 g du poids à la naissance à terme par cigarette fumée par jour. Il induit probablement une augmentation du risque de malformations congénitales telles que les fentes labiopalatines ou les anomalies du système digestif ou les malformations du tube neural [23].

Le tabagisme du futur père a également une influence. Linschooten a mis en évidence une modification de l'ADN spermatique transmissible à la descendance [24]. La revue de la littérature de Beal confirme que les mutations *de novo* induites par le tabagisme dans les spermatozoïdes paternels peuvent être transmises à la descendance [25].

### Et les petits enfants ?

Chez l'animal un effet transgénérationnel est démontré. Un effet néfaste du tabagisme de la grand-mère a même été démontré sur la fertilité de la deuxième génération [26]. Chez l'humain, des études démontrent une association entre exposition au tabac *in utero* et concentration spermatique plus faible et risque plus élevé d'oligozoospermie [27], et une diminution de la fertilité des femmes exposées *in utero* au tabagisme de leur mère (jugée sur le délai pour concevoir) [28].

### Conclusion

Malgré quelques biais, les données épidémiologiques et expérimentales convergent pour affirmer l'influence négative du tabagisme de la femme et de l'homme sur la fertilité, tant naturelle qu'avec assistance médicale à la procréation, ainsi que sur la grossesse. Ces effets du tabac sont à la fois dose-dépendants et réversibles ; aussi une information détaillée doit-elle être délivrée à tous les couples ayant un projet parental. L'idéal serait que l'arrêt du tabac soit systématiquement préconisé dès le désir de grossesse, et non plus en début de grossesse.

**Liens d'intérêt :** Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec cet article.

### Références

1. De Mouzon J, Spira A. A prospective study of the relation between smoking and fertility. *Int J Epidemiol* 1988 ; 17 : 378-84.
2. Hugues E, Brennan B. Does cigarette impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996 ; 66 : 679-89.
3. Augood C, Duckitt K, Templeton A. Smoking and female infertility: a systematic review and meta analysis. *Human Reprod* 1998 ; 13 : 1532-9.

4. De Mouzon J, Belaisch-Allart J. Tabac et fertilité féminine. *Lett Gynecol* 2009 ; 340 : 33-6.
5. Hull G, North K, Taylor H, Farrow A, Ford W, and the Avon longitudinal study of pregnancy childhood study team. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril* 2000 ; 74 : 725-33.
6. Radin E, Hatch E, Rothmann K, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* 2014 ; 102 : 183-9.
7. Kline J, Tang A, Levin B. Smoking, alcohol and caffeine in relation to two hormonal indicators of ovarian age during the reproductive years. *Maturitas* 2016 ; 92 : 115-22.
8. White A, Sandler D, D'Aloisio A, et al. Anti-Müllerian hormone in relation to tobacco and marijuana use and sources of indoor heating/cooking. *Fertil Steril* 2016 ; 106 : 723-30.
9. Jick H, Porter J, Morrison AS. Relation between smoking and age of natural menopause. Report from the Boston collaborative drug surveillance program, Boston university medical center. *Lancet* 1977 ; 309 : 1354-5.
10. Soares S, Simons C, Remohi J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 543-7.
11. Waylen A, Metwally M, Jones G, Wilkinson A, Ledger W. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 ; 15 : 31-44.
12. Budani MC, Fensore S, Di Marzio M, Tiboni GM. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproduction technologies: a meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol* 2018 ; 80 : 49-59.
13. Bendayan M, Alter L, Blanchard S, et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité masculine. *Gyneco Obstet Fertil Senol* 2018 ; 46 : 47-56.
14. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psychobehavioral factors and semen quality: systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 116-23.
15. Mitra A, Chakraborty B, Mukhopadhyay D, et al. Effect of smoking on semen quality, FSH testosterone level and CAG repeat length in androgen receptor gene of infertile men in an Indian city. *Syst Biol Reprod Med* 2012 ; 58 : 255-62.
16. Ramlau-Hausen C, Thulstrup A, Aggerholm A, Jensen M, Toft G, Bonde J. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007 ; 22 : 188-96.
17. Pant N, Kumar G, Upadhyay AD, Gupta YK, Chaturvedi PK. Correlation between lead and cadmium concentration and sperm quality. *Andrologia* 2015 ; 47 : 897-991.
18. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health* 2015 ; 33 : 143-60.
19. Sepaniak S, Forges Gerard H, Foliguet B, Bene MC, Monnier-Barbarino P. The influence of cigarette smoking human sperm quality and DNA fragmentation. *Toxicology* 2006 ; 223 : 54-60.
20. Joesbury K, Edirisinghe W, Phillips MR, Yovich JL. Evidence that male smoking affects the likelihood of a pregnancy following IVF treatment: application of the modified cumulative embryo score. *Hum Reprod* 1998 ; 13 : 1506-13.
21. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V. Male smokers have a decreased success rate for *in vitro* fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 2003 ; 79 : 1550-4.
22. Firms S, Cruzat VF, Keane KN, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol* 2015 ; 13 : 134.
23. Slama R, Cordier S. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *Gynecol Obstet Biol Reprod* 2013 ; 42 : 413-44.
24. Linschooten JO, Verhofstad N, Gutzkow K, et al. Paternal lifestyle as a potential source of germline mutations transmitted to offspring. *FASEB J* 2013 ; 27 : 2873-9.
25. Beal MA, Yauk CL, Marchetti F. From sperm to offspring: assessing the heritable genetic consequences of paternal smoking and potential public health impacts. *Mutat Res* 2017 ; 773 : 26-50.
26. Camlin N, Jarnicki A, Vanders R, et al. Grand maternal smoke exposure reduces fertility in a murine model, with great grand maternal smoke exposure unlikely to have an effect. *Hum Reprod* 2017 ; 32 : 1270-81.
27. Jensen M, Mabeck L, Toft G, Thulstrup A, Bonde J. Lower sperm count following prenatal tobacco exposure *in utero*. *Hum Reprod* 2005 ; 20 : 2559-66.
28. Xibaio Y, Skjaerven R, Basso O, et al. *In utero* exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females. *Hum Reprod* 2010 ; 25 : 2901-10.