



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**IMPACT DU TABAC SUR L'HORMONE ANTI-MULLERIENNE :
ETUDE PRELIMINAIRE SUR 53 PATIENTES**

Présentée et soutenue publiquement le 9 juin 2016 à 16 heures
au Pôle Formation

Par Juliette Arrivé - Girard

JURY

Président :

Monsieur le Professeur DEWAILLY Didier

Assesseurs :

Madame le Docteur LEROY-MARTIN Brigitte

Madame le Docteur VANNIMENUS Corinne

Madame le Docteur PETIT Emmanuelle

Directeur de Thèse :

Madame le Professeur CATTEAU-JONARD Sophie

Avertissement

**La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises
dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

Liste des abréviations

AMH	Hormone Anti-Müllérienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
CFA	Comptage des Follicules Antraux
CO	Monoxyde de carbone
E2	Estradiolémie
FIV	Fécondation In Vitro
FSH	Follicle Stimulation Hormone
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HMG	Human Menopausal Gonadotropin
ICSI	Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïdes
IUI	Insémination intra-utérine
IMC	Indice de Masse Corporelle
IO	Induction simple de l'ovulation
LH	Luteinizing Hormone
PA	Paquet-année
Ppm	Particules par million
SOPMK	Syndrome des ovaires polymicrokystiques

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes	7
I. Population.....	7
II. Bilan initial des patientes.....	8
III. Consultation tabacologique.....	10
A. Questionnaires.....	10
B. Mesure du monoxyde de carbone expiré.....	11
IV. Le suivi des patientes.....	12
V. Stimulation ovarienne.....	14
VI. Variables de l'étude.....	15
VII. Analyse statistique.....	16
Résultats	17
I. Description de la population.....	17
II. Facteurs corrélés au taux d'AMH mesuré lors du bilan initial.....	20
III. Facteurs corrélés au tabagisme lors du bilan initial.....	22
A. Tabagisme évalué en nombre de cigarettes fumées par jour.....	22
B. Tabagisme évalué en Paquet-année.....	23
IV. Evolution du taux d'AMH chez les patientes fumeuses.....	24
V. Evaluation de la prise en charge tabacologique.....	25
A. Evaluation du sevrage tabagique.....	25
B. Intérêt de la mesure du taux de CO expiré.....	26
C. Intérêt des substituts nicotiniques pour le sevrage tabagique.....	26
VI. Evaluation du retentissement du tabagisme sur les issues de stimulation ...	28
VII. Evaluation du retentissement du tabagisme passif.....	30
Discussion	31
Conclusion	45
Références bibliographiques	46
Annexes	50
Annexe 1 : Dossier de tabacologie.....	50
Annexe 2 : Test de Fagerström.....	59
Annexe 3 : Questionnaire rempli par les patientes lors des bilans de suivi chez les infirmières du service de consultation.....	61

RESUME

Contexte : La lutte contre le tabagisme féminin est une priorité dans le suivi gynécologique, particulièrement pendant la grossesse mais aussi en médecine de la reproduction, où de nombreuses études ont démontré les conséquences néfastes du tabac sur la fertilité. Concernant l'impact direct du tabac sur l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), les données sont contradictoires et il n'existe actuellement pas de consensus sur la prise en charge des patientes fumeuses en Aide Médicale à la Procréation (AMP).

Méthode : Etude prospective unicentrique sur 53 patientes fumeuses consultant en AMP entre avril 2015 et février 2016. Comparaison du bilan de réserve ovarienne avec un groupe contrôle de 94 patientes non fumeuses. Puis, suivi des dosages d'AMH des patientes fumeuses en cours de sevrage sur une période de 1 à 9 mois, avec évaluation de l'efficacité de la prise en charge tabacologique associée.

Résultats : Les taux d'AMH initiaux n'étaient pas différents entre les patientes fumeuses et contrôles (25 pmol/L [5-90,9] vs 30,5 pmol/L [11-70,5] ; $p=0,063$). Cependant une corrélation négative était bien retrouvée entre l'AMH et le tabac en nombre de cigarettes fumées par jour ($r=-0,208$; $p=0,011$). Il n'était pas retrouvé de modification significative des taux d'AMH chez les patientes fumeuses qui avaient arrêté ou diminué leur consommation tabagique ($p=0,195$), sur un suivi de 1 à 9 mois. La consultation en tabacologie permettait une diminution efficace du tabagisme

chez nos patientes puisque 44% étaient sevrées et 45% avaient diminué, en moyenne de moitié leur consommation tabagique (53%). La mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré était une méthode fiable pour dépister et suivre les patientes fumeuses car elle était hautement corrélée au nombre de cigarettes fumées par jour ($r=0,573$; $p<0,001$). Les substituts nicotiques étaient efficaces dans l'arrêt du tabac puisqu'ils ont permis un sevrage dans 73% des cas, contre 22% sans substituts ($p<0,0001$). Enfin, le nombre de patientes incluses dans l'étude ne nous permettait pas de conclure sur les issues de stimulation.

Conclusion : Le tabac a un impact négatif sur l'AMH et ce de manière dose-dépendante. L'aide spécialisée à l'arrêt du tabac paraît utile avant toute prise en charge en AMP. Cependant, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une modification de l'AMH avec l'arrêt ou la diminution du tabac sur un suivi rapproché de moins de 1 an.

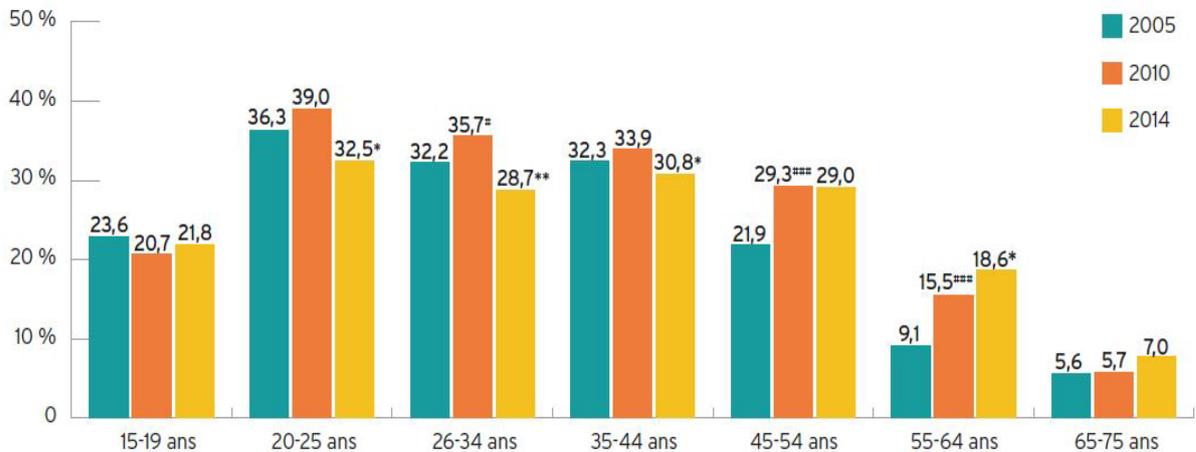
INTRODUCTION

Le tabac étant la première cause de mortalité évitable en France, la lutte contre le tabagisme est l'une des priorités de santé publique du pays ainsi qu'un enjeu économique de société important.

Malgré les nombreuses campagnes de sensibilisation et les politiques de hausse des taxes sur les ventes, la consommation de tabac reste élevée, en particulier chez les jeunes adultes. En 2014, la prévalence de fumeurs actifs était encore de 34% parmi les 18-75 ans et de 37% chez les 20-44 ans, selon l'Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies (OFDT). Ces chiffres sont stables par rapport à 2010 mais restent largement supérieurs à ceux d'autres pays comme la Grande-Bretagne, le Canada ou l'Australie, d'après les baromètres santé 2010 et 2014 de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes) [1].

Depuis 2005, la prévalence du tabagisme masculin est restée stable et supérieure à 40% entre 20 et 44 ans [1]. Cependant, chez la femme, on note une diminution de la proportion de fumeuses quotidiennes entre 2010 et 2014 (26% versus 24%) (**Figure 1**, [1]). Cette diminution s'avère significative chez les femmes en âge de procréer de 20 à 44ans.

Figure 1 : Evolution de la prévalence du tabagisme régulier chez les femmes entre 2005 et 2014 par tranche d'âge (15-75 ans)



Source : Baromètres santé 2005, 2010 et 2014, Inpes [1].

*Note : les * indiquent une évolution significative entre 2010 et 2014 (* : $p < 0,05$; ** : $p < 0,01$). Les # indiquent une évolution significative entre 2005 et 2010 (# : $p < 0,05$; ### : $p < 0,001$).*

Si les effets du tabac sur la grossesse sont maintenant mieux connus par les femmes, ceux sur la fertilité le sont moins. Cependant, de nombreuses études ont démontré les conséquences du tabac sur la reproduction humaine [2–7].

Le tabagisme est associé à une avance de la survenue de la ménopause d'environ 2 ans [8–10], et à un délai de conception allongé [11–13]. De plus, il est décrit que le tabac interfère avec la synthèse d'hormones stéroïdiennes [14,15], favorise l'implantation ectopique [16,17], et altère le développement embryonnaire précoce, ce qui se traduit par une augmentation du risque d'infertilité [2].

Concernant les résultats en Assistance Médicale à la procréation (AMP), certaines études rapportent des taux d'échecs trois fois plus élevés en ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde) chez les patientes fumeuses et une

diminution de plus de 40 % des taux de grossesse [4]. Il existerait également une diminution du nombre d'ovocytes recueillis à la ponction [18], alors que les doses de gonadotrophines utilisées lors de la stimulation seraient plus importantes [19]. Les auteurs rapportent également plus d'annulations de cycles, et des taux d'implantation plus faibles [18,19]. De plus, la consommation de tabac aurait un impact direct sur la réserve ovarienne en accélérant la déplétion folliculaire [2]. Ceci serait notamment expliqué par la présence de métabolites du tabac retrouvés dans le liquide folliculaire et dans le tissu ovarien, créant un environnement toxique pour l'ovocyte et favorisant l'apoptose cellulaire [3,5].

Chez la femme, l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH) est sécrétée par les cellules de la granulosa des follicules ovariens en croissance. Son dosage est fortement corrélé au compte folliculaire antral (CFA) et représente un marqueur fiable de la réserve ovarienne [20]. Elle présente comme avantage de pouvoir être dosée à n'importe quel moment du cycle car elle est indépendante des gonadotrophines. En pratique clinique, le dosage de l'AMH est essentiellement utilisé dans les populations de femmes infertiles, pour évaluer la réserve ovarienne ou comme facteur prédictif de réponse à la stimulation.

Des effets contradictoires ont été rapportés concernant la relation entre le tabac et l'AMH. Certains auteurs constatent une diminution des taux d'AMH avec le tabac [18,21,22], alors que d'autres n'observent aucune variation [23–25]. De plus, dans les études rapportant un impact du tabac sur les taux d'AMH, certaines décrivent l'absence de modification de cette hormone chez des patientes anciennes fumeuses (délais de sevrage non précisés ou supérieurs à 2 ans) [21,26].

Devant l'ensemble des complications du tabagisme sur la fertilité, il paraît indispensable de mettre en place un dépistage et une incitation à l'arrêt du tabac pour les couples ayant un désir d'enfant et consultant dans un service d'AMP.

Il n'existe cependant pas de recommandation officielle pour une politique du « Zéro tabac » avant toute prise en charge et cette dernière est donc laissée à l'appréciation de chaque praticien.

Au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Lille, les patientes fumeuses sont dirigées, dès leur première consultation en AMP, vers une consultation avec un médecin ou une infirmière tabacologue pour les aider et les encadrer dans leur sevrage tabagique.

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du tabagisme sur les taux d'AMH des patientes en AMP et de rechercher une éventuelle modification de ces taux lors de l'arrêt ou la diminution de la consommation tabagique, sur un suivi rapproché de 1 à 9 mois.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient d'évaluer l'intérêt de la prise en charge tabacologique des patientes suivies en AMP et la nécessité d'une aide au sevrage, et de comparer les issues de stimulation de patientes fumeuses et en sevrage tabagique par rapport à un groupe contrôle de patientes n'ayant jamais fumé.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude prospective incluant toutes les patientes fumeuses en parcours d'infertilité au CHRU de Lille entre le 1^{er} avril 2015 et le 1^{er} février 2016. Les patientes étaient convoquées à une première consultation tabacologique lors de leur bilan initial en hôpital de jour dans le service de gynécologie endocrinienne.

Les patientes étaient ensuite suivies régulièrement lors des consultations avec leur médecin référent en AMP pour évaluer le sevrage tabagique et pour effectuer un dosage d'AMH plasmatique.

I. Population

Cinquante-trois patientes ayant eu une première consultation tabacologique lors de leur bilan d'infertilité entre le 1^{er} avril 2015 et le 1^{er} février 2016, ont été incluses. Ces patientes constituaient le groupe « tabac » et ont toutes signé un consentement écrit et éclairé.

Les critères d'inclusions étaient :

- Femme âgée de 18 à 40 ans,
- Ayant un désir de grossesse,
- Ayant une consommation tabagique active sans aide au sevrage en cours,
- Ayant bénéficié d'un bilan d'infertilité en hôpital de jour de gynécologie endocrinienne.

Les critères d'exclusions étaient :

- Taux d'AMH indosable lors du premier bilan,
- Antécédent de chirurgie ovarienne ayant pour répercussion une baisse de réserve ovarienne,
- Les patientes en parcours de don d'ovocytes,
- Les patientes ayant interrompu leur suivi, avant leur consultation de contrôle avec leur médecin réfèrent.

Parallèlement, nous avons constitué un groupe contrôle de patientes non fumeuses à partir de la base de données de notre centre, regroupant toutes les patientes ayant eu une stimulation pour une Fécondation In Vitro (FIV) avec ICSI entre 2013 et 2015. Cette population contrôle a été choisit afin de comparer les issues de stimulation, et notamment la qualité ovocytaire et embryonnaire des différentes tentatives.

Les patientes du groupe contrôle étaient appariées sur l'âge et sur l'index de masse corporelle (IMC), sur la base de 2 patientes contrôles pour 1 patiente du groupe « tabac ». Les critères d'inclusion et d'exclusion du groupe contrôle étaient les mêmes que ceux pour le groupe « tabac » et étaient incluses seulement les patientes n'ayant jamais fumé (ancienne fumeuse exclue). Au total, 94 patientes ont été incluses dans le groupe contrôle.

II. Bilan initial des patientes

Les patientes, fumeuses et contrôles, ont toutes bénéficié d'un bilan d'infertilité initial réalisé dans le service de gynécologie endocrinienne. Ce bilan, réalisé entre J2

et J5 du cycle, consistait en un bilan hormonal et une échographie pelvienne réalisée par voie vaginale.

A l'issue du bilan initial, les paramètres suivants étaient recueillis pour toutes les patientes incluses :

- Age,
- Indice de masse corporelle (IMC) calculé par le poids sur la taille au carré (kg.m^2),
- FSH plasmatique (Follicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone) et E2 (Estradiolémie) par dosages immunologiques,
- AMH (Hormone Anti-Müllérienne), dosée par technique ELISA avec une trousse IMMUNOTECH de deuxième génération (réf. A16507) fournie par Beckman Coulter Immunotech (Villepinte, France) [27], puis par immunodosage chimiluminescent (Dxi) à partir du 30 décembre 2015,
- Comptage des follicules antraux (CFA), par échographie vaginale à l'aide d'un échographe Voluson E8 Expert (General Electric, Vélizy, France) équipé d'une sonde transvaginale de 5-9 MHz. Les mesures étaient réalisées en temps réel à l'aide d'un protocole standardisé. Pour chaque ovaire, le nombre total de follicules inférieurs à 10 mm de diamètre était compté par balayage lent et continu de l'ensemble de l'ovaire, d'un bord à l'autre en coupe longitudinale,
- Antécédents de chirurgie ovarienne,
- Etiologie de l'infertilité : masculine, ovulatoire (SOPMK) ou autre cause féminine (tubaire, endométriose ou baisse de réserve).

Le syndrome des ovaires polymicrokystiques (SOPMK) est défini selon les critères de Rotterdam modifiés [28], à savoir la présence d'au moins 2 sur 3 des critères suivants : trouble du cycle, hyperandrogénie biologique et/ou clinique, ovaires polykystiques en échographie (CFA \geq 19 par ovaire et/ou volume ovarien \geq 10mL pour au moins un ovaire), après exclusion des autres étiologies. Un taux sérique d'AMH \geq 35 pmol/L était considéré comme équivalent à un compte folliculaire antral en excès [28,29].

III. Consultation tabacologique

Les patientes étaient adressées à la consultation tabacologique lors de leur bilan initial en hôpital de jour.

Le dossier de référence utilisé lors de cet entretien était celui validé par la Société Francophone de Tabacologie et l'INPES (cf. **Annexe 1**). Ce dernier était rempli pendant la consultation par le médecin ou l'infirmière tabacologue.

A. Questionnaires

La première consultation de tabacologie consistait à suivre le dossier de référence et rapporter les antécédents de la patiente, l'histoire du tabagisme, d'évaluer les dépendances et les motivations ainsi que les freins au sevrage.

Le degré de dépendance au tabac était mesuré grâce au questionnaire de Fagerström (cf. **Annexe 2**).

B. Mesure du monoxyde de carbone expiré

L'intensité de l'inhalation de la fumée de cigarette était évaluée lors de cet entretien par la mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré, à l'aide d'un testeur de CO de type MicroCO Meter Carefusion®. La mesure du CO expiré s'exprime en particules par million (ppm) qui représentent le nombre de molécules du gaz par million de molécules d'air.

Le CO est un marqueur biologique non spécifique du tabagisme. Ce gaz est majoritairement produit par combustion incomplète de molécules organiques (bois, charbon, essence...).

Les principales sources de production exogène sont les moteurs à explosion (gaz d'échappement), les systèmes de chauffage ou de production d'eau chaude à combustion (feu de cheminée, chauffage fixes ou d'appoint...), les incendies et bien sûr le tabagisme actif et passif. Lors du tabagisme, le CO est présent dans la fumée, qu'elle soit inhalée (courant primaire), rejetée par le fumeur après inhalation (courant secondaire) ou bien encore se dégageant de la cigarette lorsqu'elle est simplement tenue à la main (courant tertiaire) [30].

Ce gaz présente une affinité particulière pour l'hémoglobine et, en déplaçant l'oxygène, entraîne une hypoxie chronique. Il est éliminé par voie respiratoire et peut donc être dosé dans l'air alvéolaire. Sa mesure expirée est un bon reflet de l'intensité de l'inhalation de la fumée de tabac. Le taux mesuré est fonction d'une part de l'intensité de l'inhalation de la cigarette et d'autre part du délai passé depuis la prise de la dernière cigarette.

L'utilisation d'un testeur de CO expiré est donc une méthode rapide et non invasive pour déterminer le statut tabagique des patients, sur les dix dernières heures. Elle est facilement réalisable en consultation : après une inspiration profonde suivie d'une apnée d'environ dix secondes, le sujet expire en continu par la bouche dans l'embout à usage unique de l'analyseur de CO. On considère qu'une personne est fumeuse si le taux de CO expiré est supérieur à dix ppm [30]. Entre cinq et dix ppm, on se pose la question d'un tabagisme passif ou d'un long délai depuis la dernière cigarette. Entre trois et cinq ppm, on considère que le sujet n'a pas fumé depuis au moins 24 heures. C'est une mesure simple mais peu spécifique.

Au terme de cet entretien motivationnel, et en accord avec la patiente, un plan thérapeutique était mis en place : arrêt ou bien diminution de la consommation tabagique avec l'aide ou non de substituts nicotiniques (dispositifs transdermiques, gommes, comprimés à sucer, spray buccal ou inhalateurs). Une aide psychologique ou une prise en charge diététique pouvait également être proposée, si besoin.

Un suivi en tabacologie était systématiquement proposé à la patiente pour l'aider dans sa démarche de sevrage.

IV. Le suivi des patientes

Les patientes étaient ensuite reçues par leur médecin référent en AMP afin de faire la synthèse du bilan d'infertilité réalisé chez elles et leur conjoint. A l'issue de cette consultation, les patientes fumeuses étaient convoquées chez les infirmières du

service afin de réaliser un contrôle du taux de l'AMH plasmatique et du taux de CO expiré. Il n'était pas donné de rendez-vous dédié pour ces mesures, afin de ne pas alourdir la prise en charge des patientes en parcours d'AMP.

A cette occasion, la patiente remplissait un questionnaire reprenant (**Cf. Annexe 3**) :

- La date de l'arrêt du tabac,
- Dans le cas contraire, le nombre de cigarettes fumées par jour et l'heure de la dernière cigarette,
- La consommation de cigarettes manufacturées ou roulées,
- La consommation associée de cannabis,
- L'utilisation de substituts nicotiques par la patiente,
- Sinon, les raisons pour lesquelles elle ne prenait pas d'aide au sevrage,
- L'utilisation d'une cigarette électronique, avec ou sans nicotine.

Le but de ce protocole était de suivre les patientes sur plusieurs temps après leur consultation initiale, afin d'évaluer au mieux leur sevrage tabagique.

Nous avons divisé les temps de suivi en 3 groupes :

- T1 : contrôle entre 1 et 3 mois après la première consultation.
- T2 : contrôle entre plus de 3 mois et 7 mois après la première consultation.
- T3 : contrôle à plus de 7 mois après la première consultation.

Les résultats de chaque bilan étaient comparés avec ceux réalisés avant sevrage ou diminution du tabac afin de rechercher une modification de l'AMH (la patiente étant alors son propre témoin). De plus, les résultats du groupe de patientes

fumeuses étaient comparés à la cohorte de patientes contrôles, afin de rechercher une influence significative de la consommation tabagique et de son sevrage sur le bilan d'infertilité et sur les issues de stimulation quand elles avaient eu lieu.

V. Stimulation ovarienne

Les couples étaient pris en charge dans le service d'AMP du CHRU de Lille.

Selon le type d'infertilité, ils pouvaient bénéficier de différentes stimulations :

- Induction simple de l'ovulation (IO) : par citrate de clomiphène ou faibles doses de gonadotrophines. Indication chez les couples présentant une infertilité d'origine ovulatoire, avec paramètres spermatiques normaux et intégrité de l'utérus et des trompes.
- Inséminations intra-utérines (IIU) : stimulation par de faibles doses de gonadotrophines couplée à une IIU, pour les couples présentant une infertilité idiopathique, une infertilité d'origine cervicale ou une altération modérée des paramètres spermatiques.
- Fécondation In Vitro (FIV) classique ou ICSI : hyperstimulation ovarienne contrôlée associant un agoniste ou un antagoniste de la GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) et des gonadotrophines (FSH recombinante ou urinaire ou HMG). Indication chez les couples avec infertilité tubaire, altérations majeures des paramètres spermatiques, ou après échec de plusieurs cycles d'IIU.

Pour les patientes ayant eu recours à l'ICSI, les données suivantes ont été comparées :

- le nombre d'ovocytes recueillis le jour de la ponction
- le nombre d'ovocytes matures (métaphase II)
- le nombre d'embryons obtenus et le nombre d'embryons « top quality »
- le nombre d'embryons transférés et congelés
- le nombre de grossesses cliniques et évolutives.

VI. Variables de l'étude

Le dosage sérique de l'AMH a été réalisé par la technique ELISA jusqu'au 29 décembre 2015 puis par immunodosage chimiluminescent (Dxi) à partir du 30 décembre 2015, rapportant des valeurs en moyenne 20% inférieures à la technique précédente [31].

La formule suivante a donc été appliquée pour les dosages des taux d'AMH par Dxi afin que les valeurs soient comparables :

$$\text{AMH ELISA} = (\text{AMH Dxi} - 0,44) / 0,775 \text{ (pmol/L)}.$$

Les valeurs de référence des taux sériques d'AMH chez la femme sont comprises entre 8 et 35 pmol/L [28].

Une grossesse débutante est définie comme un taux de béta-HCG plasmatique supérieur à 100 UI/L, quinze jours après la date présumée de début de grossesse.

Une grossesse évolutive est définie comme la visualisation d'un sac gestationnel avec un embryon présentant une activité cardiaque à environ sept semaines d'aménorrhées (SA).

Les embryons «top quality» sont définis par la classification BLEFCO. Il s'agit d'embryons de 4 à 5 cellules à 48h (J2) ou de plus de 8 cellules à 72h (J3), avec blastomères typiques, réguliers et avec un taux de fragmentation inférieur à 20%.

VII. Analyse statistique

Les analyses statistiques ont été réalisées grâce au logiciel Statistical Package for Social Sciences (SPSS 22.0 pour Windows). Compte tenu de la distribution discontinue des variables quantitatives, le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les médianes. Les variables quantitatives appariées ont été comparées par un test de Wilcoxon. Des corrélations de Spearman ont été réalisées entre les variables quantitatives. Concernant les variables qualitatives, un test de Chi 2 ou un test de Fisher Exact a été réalisé selon la taille des effectifs.

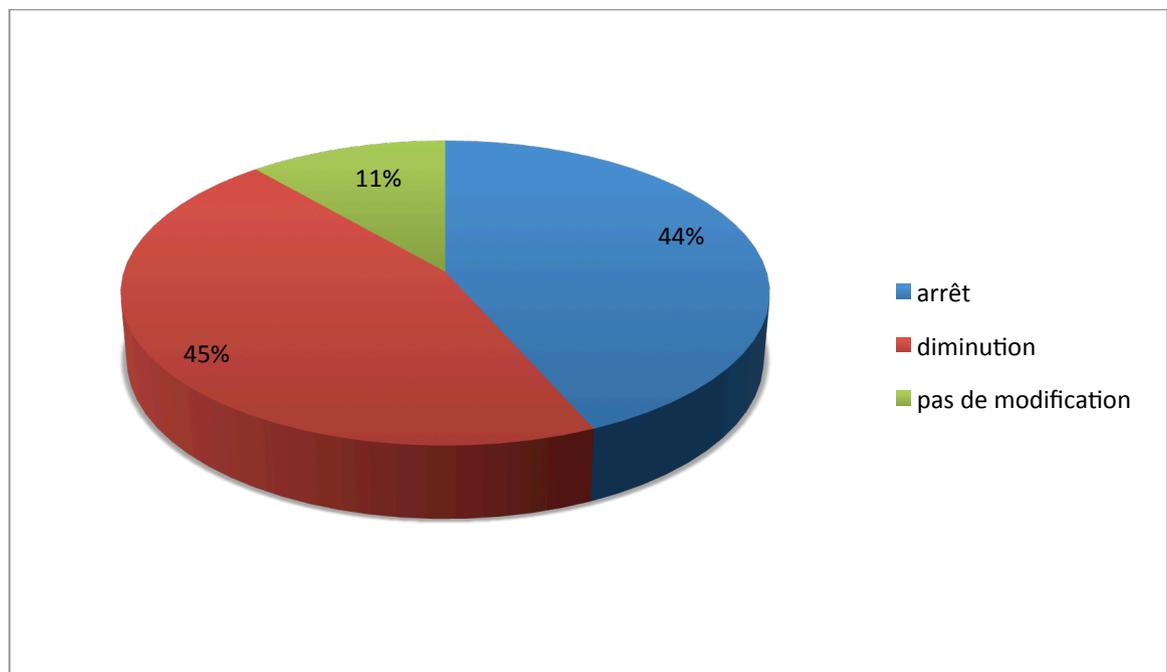
Les résultats étaient considérés comme statistiquement significatifs pour une valeur de p inférieure à 0,05.

RESULTATS

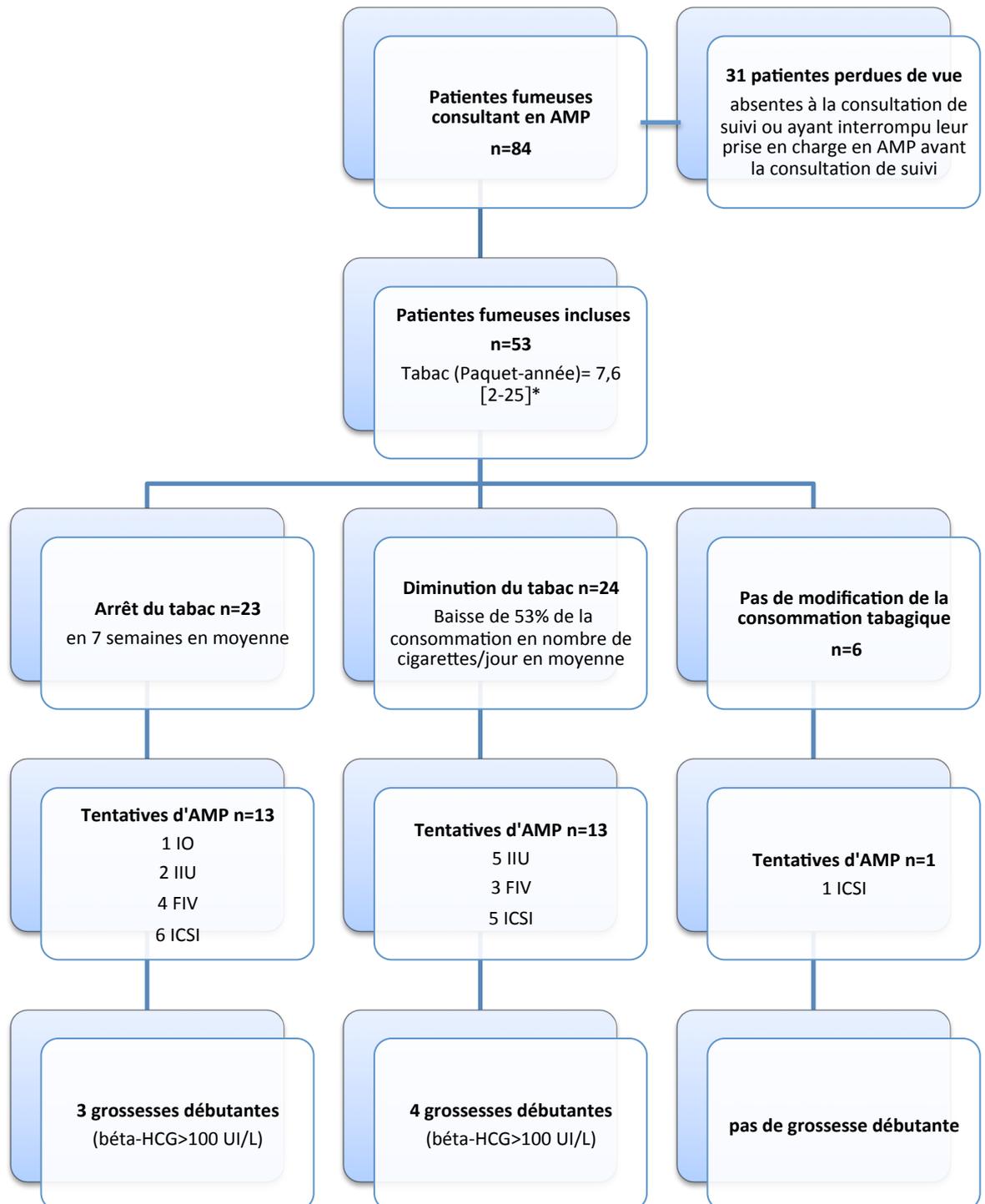
I. Description de la population

Sur la période d'analyse, 53 patientes fumeuses ont été incluses dans le protocole. Dans ce groupe, 23 ont effectué un sevrage tabagique complet, 24 ont diminué leur consommation en nombre de cigarettes fumées par jour et 6 d'entre elles n'ont pas modifié leur consommation tabagique (**diagramme 1**).

Diagramme 1 : Répartition des patientes incluses fumeuses en fonction de leur statut tabagique à la fin de l'inclusion



Le **diagramme 2** présente le flow-chart de l'étude avec les différentes tentatives d'AMP des patientes du groupe « tabac » et les résultats en terme de grossesse débutante.

Diagramme 2 : Flow-chart de l'étude

* les résultats sont exprimés en moyenne (minimum-maximum).

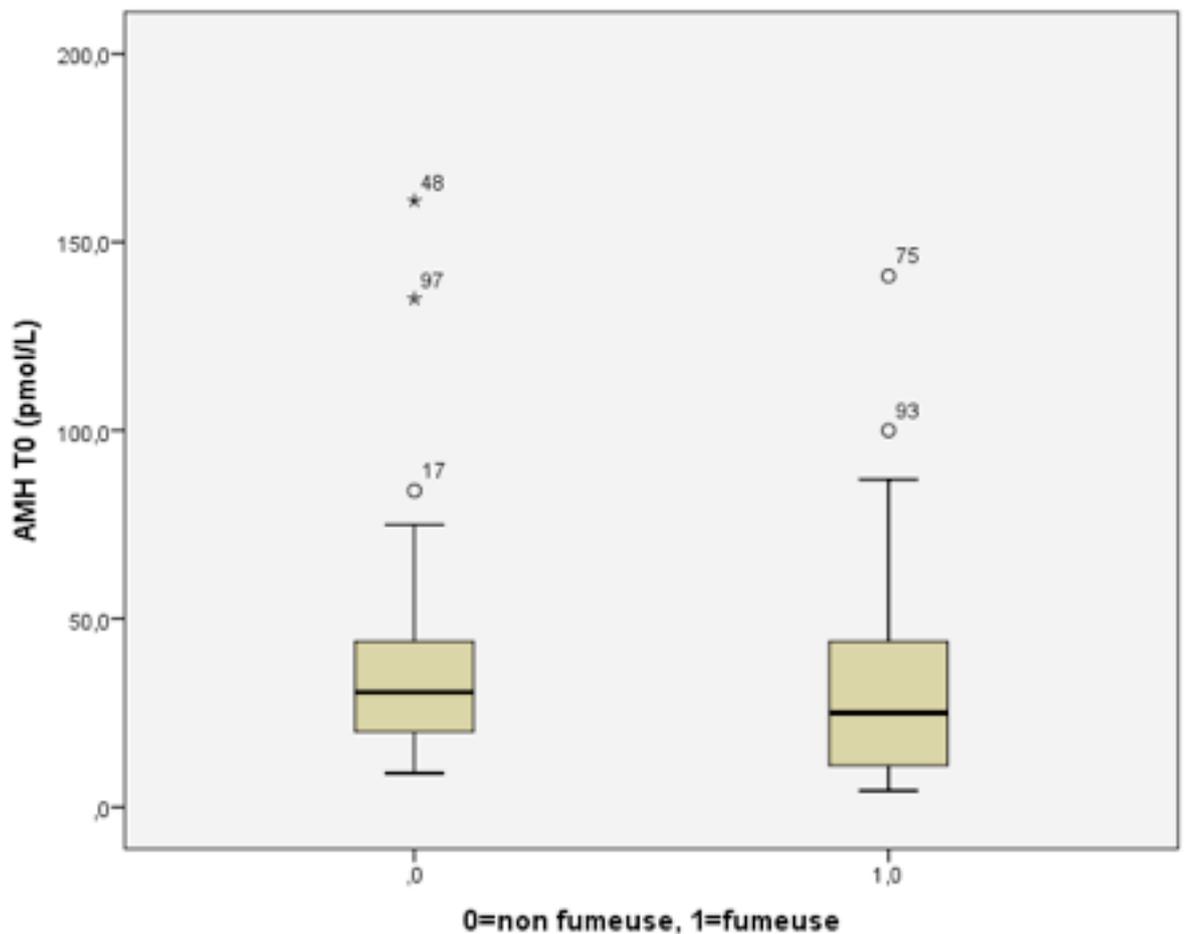
Le **tableau 1** reprend les caractéristiques cliniques, échographiques et biologiques des patientes fumeuses comparées aux patientes du groupe contrôle. Les populations étaient comparables puisqu'il n'existait aucune différence significative entre les deux groupes concernant l'âge ($p=0,829$) et l'IMC ($p=0,259$). Les deux groupes n'étaient pas différents non plus sur les autres critères, notamment sur le taux d'AMH sérique lors du bilan initial (T0) ($p=0,063$), comme représenté sur le **diagramme 3**.

Tableau 1 : Caractéristiques et comparaison de la population fumeuse et de la population contrôle

	Patientes fumeuses	Patientes du groupe contrôle	p
Nombre de patientes	53	94	
Age*	30 [24-39]	30 [24-40]	0,829
IMC (kg/m ²)*	26 [18,7-38,3]	25 [18,7-34,2]	0,259
CFA*	22 [7,2-81,2]	26 [11,5-62,2]	0,278
FSH (UI/L)*	4,6 [3,1-8,8]	5,1 [3,7-8,2]	0,231
LH (UI/L)*	4,1 [1,7-7,3]	3,6 [1,7-6,9]	0,266
E2 (UI/L)*	39 [15,6-75]	36 [18,8-65,3]	0,236
AMH T0 (pmol/L)*	25 [5-90,9]	30,5 [11-70,5]	0,063

*les résultats sont exprimés en médiane [5^{ème} percentile-95^{ème} percentile]

Diagramme 3 : Répartition des taux d'AMH en pmol/L au temps T0 en fonction du statut tabagique lors du bilan initial



On notera que dans le groupe des patientes fumeuses, 24 fumaient des cigarettes non manufacturées (roulées) soit 45% des patientes.

II. Facteurs corrélés au taux d'AMH mesuré lors du bilan initial

Les corrélations entre le taux d'AMH du bilan initial (T0) des patientes fumeuses et non fumeuses confondues et les différents paramètres mesurés sont rapportées dans le **tableau 2**. Il existe une corrélation négative entre le taux d'AMH et le tabac

en nombre de cigarettes par jour ($p=0,011$), ainsi qu'entre le taux d'AMH et le taux de CO expiré ($p=0,005$).

Tableau 2 : Corrélations entre les taux d'AMH à T0 en pmol/L chez toutes les patientes incluses et les différents paramètres étudiés

Paramètres	N (nombre de patientes)	r (coefficient de corrélacion)	p
CO2 T0 (ppm)	52	-0,383**	0,005
Tabac T0 (nombre de cigarettes/jour)	147	-0,208*	0,011
Age	147	-0,296**	<0,0001
IMC	147	0,048	0,560
CFA	145	0,739**	<0,0001
FSH (UI /L)	147	-0,341**	<0,0001
LH (UI/L)	118	0,119	0,199
E2 (pg/ml)	146	-0,093	0,266
Dose totale de FSH	120	-0,471**	<0,0001
Nombres de jours de stimulations	117	0,039	0,678
Nombre d'ovocytes recueillis	110	0,290**	0,002
Nombre d'ovocytes matures	103	0,152	0,124
Nombre d'embryons	110	0,146	0,138
Nombre de TOP embryons	110	0,084	0,383
Nombre d'embryons transférés	110	-0,130	0,176
Nombre d'embryons congelés	110	0,147	0,126

* la corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral)

** la corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral)

III. Facteurs corrélés au tabagisme lors du bilan initial

A. Tabagisme évalué en nombre de cigarettes fumées par jour

Les corrélations entre la consommation de tabac en nombre de cigarettes fumées par jour lors du bilan initial (T0) et les différents paramètres du bilan sont rapportées dans le **tableau 3**. On note que le tabac T0 est fortement corrélé positivement avec le taux de CO expiré à T0 ($p < 0,0001$).

Tableau 3 : Corrélations entre le tabac en nombre de cigarettes fumées par jour à T0 et les différents paramètres du bilan initial

Paramètres	N (nombre de patientes)	r (coefficient de corrélation)	p
AMH T0 (pmol/L)	147	-0,208*	0,011
CO2 T0 (ppm)	52	0,573**	<0,0001
Age	147	-0,022	0,794
BMI	147	0,098	0,239
CFA	145	-0,148	0,076
FSH (UI/L)	147	-0,074	0,373
LH (UI/L)	118	0,045	0,626
E2 (pg/ml)	146	0,113	0,174

* la corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral)

** la corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral)

B. Tabagisme évalué en Paquet-année

L'unité Paquet-année (PA) correspond au nombre de paquets de cigarettes consommés par jour (en prenant pour référence un paquet de 20 cigarettes) multiplié au nombre d'années où la personne a fumé cette quantité de paquets. Cette unité de mesure permet de mieux évaluer l'ancienneté et l'importance du tabagisme.

Les corrélations entre le tabagisme en PA lors du bilan initial (T0) et les différents paramètres du bilan sont rapportées dans le **tableau 4**.

Le nombre de PA étant lié à l'âge de la patiente, nous avons fait une analyse multivariée en régression linéaire afin de déterminer si les corrélations restaient significatives après ajustement sur l'âge. Après cette analyse, la corrélation négative entre AMH et tabac en PA n'était plus significative ; il persistait cependant une tendance (**tableau 4**).

Tableau 4 : Corrélations entre le tabagisme en PA et les différents paramètres du bilan initial

Paramètres	N (nombre de patientes)	r (Coefficient de corrélation)	p	p Après analyse multivariée
Age	52	0,311*	0,025	<0,0001
CFA	50	-0,559**	<0,0001	0,397
FSH (UI/L)	52	0,275*	0,049	0,001
LH (UI/L)	52	-0,050	0,726	
E2 (pg/mL)	51	0,200	0,160	
AMH T0 (pmol/L)	52	-0,462**	0,001	0,066
Tabac T0 (nombre de cigarette/jour)	52	0,780**	<0,0001	<0,0001
CO expiré T0 (ppm)	51	0,563**	<0,0001	0,194

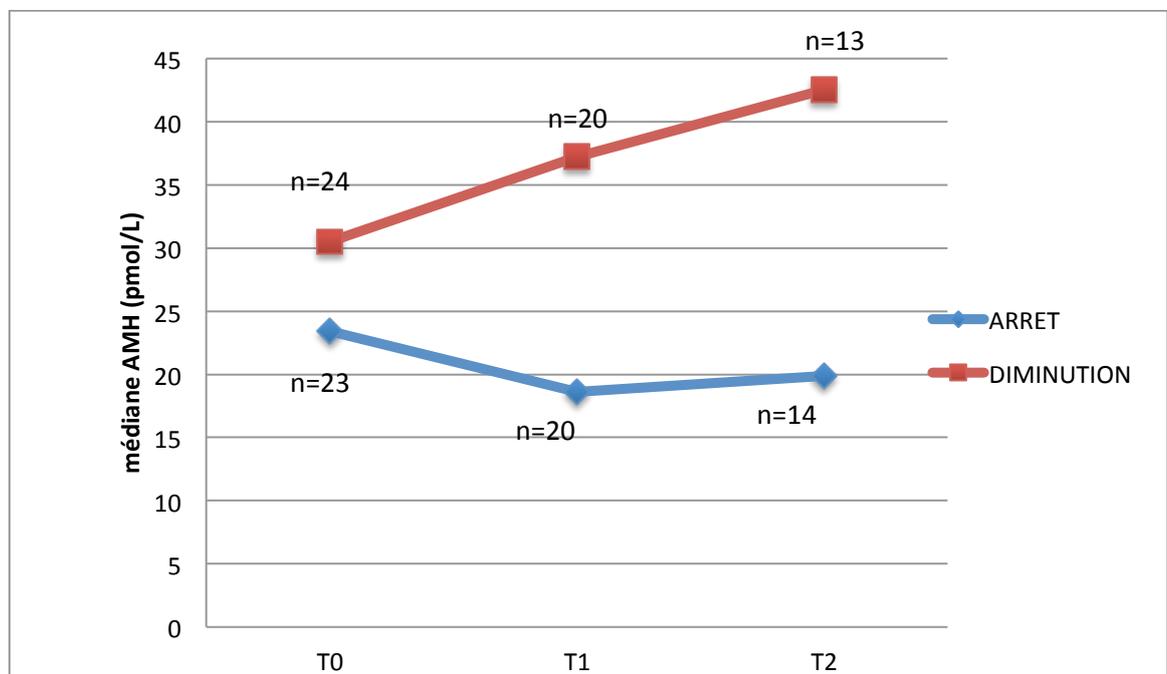
* La corrélation est significative au niveau 0,05

** La corrélation est significative au niveau 0,01

IV. Evolution du taux d'AMH chez les patientes fumeuses

Il n'était pas retrouvé de modification significative des taux d'AMH chez les patientes fumeuses au cours des trois temps de suivi (T1, T2, T3) en comparaison aux taux d'AMH de base mesurés à T0. Cette observation était valable aussi bien chez les patientes qui avaient arrêté leur consommation tabagique (groupe « arrêt »), que celles qui avaient simplement diminué leur nombre de cigarettes fumées par jour (groupe « diminution »). Les résultats sont rapportés dans le **diagramme 4**.

Diagramme 4 : Médianes de l'AMH aux différents temps de suivi chez les patientes fumeuses ayant arrêté et diminué le tabac



NB : les résultats concernant le temps T3 n'ont pas été rapportés sur le graphique car le nombre de patientes incluses était trop faible (n=5).

Sur les 40 fumeuses ayant arrêté ou diminué leur consommation, 23 avaient un taux d'AMH plus haut au temps T1 par rapport au bilan initial T0 soit 57,5%, contre 17 qui avaient un taux d'AMH T1 plus bas soit 42,5%, sans que cela ne soit significatif ($p=0,195$).

Aucune corrélation significative n'a été retrouvée entre l'AMH mesurée et le tabac en nombre de cigarettes par jour et en PA aux différents temps T1, T2 et T3 du suivi.

V. Evaluation de la prise en charge tabacologique

A. Evaluation du sevrage tabagique

Comme vu précédemment, 44% des patientes fumeuses avaient arrêté totalement leur consommation de tabac et 45% d'entre elles avaient diminué leur nombre de cigarettes fumées par jour. La consultation tabacologique n'avait pas eu d'impact sur la consommation tabagique chez seulement 11% des patientes fumeuses (**Diagramme 1**).

Chez les patientes ayant réduit leur consommation, la baisse moyenne était de 53% en nombre de cigarettes par jour par rapport à leur consommation initiale.

Pour les 23 patientes totalement sevrées en tabac, l'arrêt s'était effectué en moyenne 7 semaines après la consultation initiale de tabacologie. Concernant l'usage de cannabis, 2 des 3 patientes qui avaient déclaré avoir une consommation régulière avait arrêté en même temps que le tabac.

B. Intérêt de la mesure du taux de CO expiré

Le taux de CO expiré en ppm et le tabagisme en nombre de cigarettes fumées par jour étaient très bien corrélés de façon positive et ce, à tous les temps de suivi (tableau 5).

Tableau 5 : Corrélation entre le taux de CO expiré et le tabagisme aux différents temps de suivi

Paramètres	N (nombre de patientes)	r (coefficient de corrélation)	p
CO T0 (ppm) et Tabac T0 (nb cigarette/jour)	52	0,573**	<0,0001
CO T1 (ppm) et Tabac T1 (nb cigarette/jour)	46	0,797**	<0,0001
CO T2 (ppm) et Tabac T2 (nb cigarette/jour)	29	0,849**	<0,0001
CO T3 (ppm) et Tabac T3 (nb cigarette/jour)	5	0,894*	0,041

* la corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral)

** la corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral)

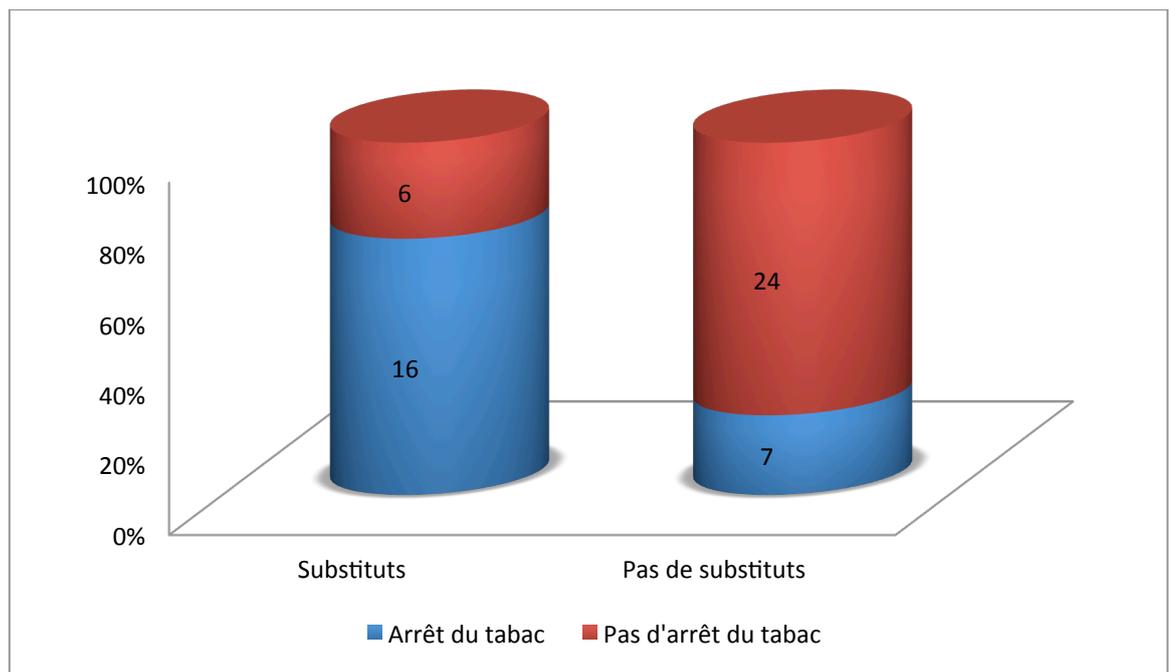
C. Intérêt des substituts nicotiques pour le sevrage tabagique

Concernant les patientes qui avaient totalement arrêté de fumer, 70% avaient été aidées par la prise de substituts (n=16).

Sur les 22 patientes ayant pris des substituts nicotiniques, 16 avaient totalement arrêté leur consommation de cigarettes soit 73%. Dans le groupe des patientes sans substitut, seulement 7 patientes sur 31 au total avaient arrêté de fumer soit 22% ($p < 0,0001$). Ces résultats sont illustrés dans le **diagramme 5**.

Concernant l'intérêt de la cigarette électronique dans l'aide au sevrage, 7 patientes sur les 10 utilisatrices avaient totalement arrêté leur consommation tabagique soit 70%.

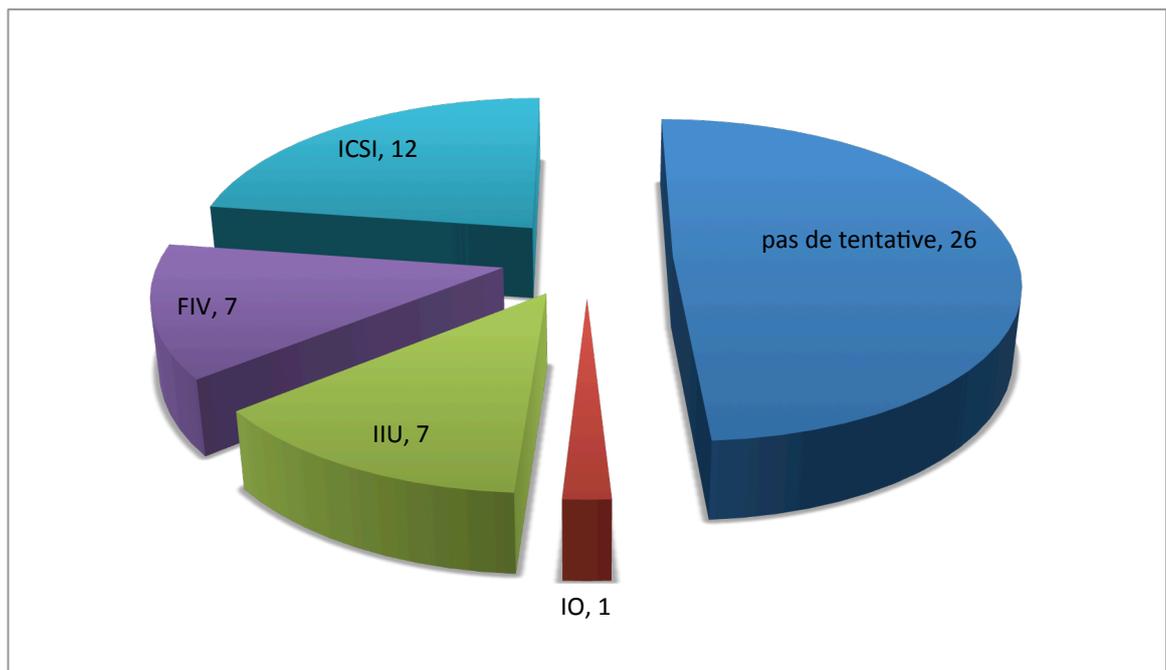
Diagramme 5 : Sevrage du tabac en fonction de la prise de substituts



VI. Evaluation du retentissement du tabagisme sur les issues de stimulation

Sur les 53 patientes fumeuses incluses, 27 avaient eu une tentative d'AMP durant le suivi de l'étude soit 51%. Le type de prise en charge en AMP se distribuait de la manière suivante : 1 IO, 7 IIU, 7 FIV et 12 ICSI (**Diagramme 6**). Toutes les patientes fumeuses incluses avaient totalement arrêté de fumer ou diminué leur consommation sauf 1.

Diagramme 6 : Répartition des patientes fumeuses incluses selon leur tentative d'AMP

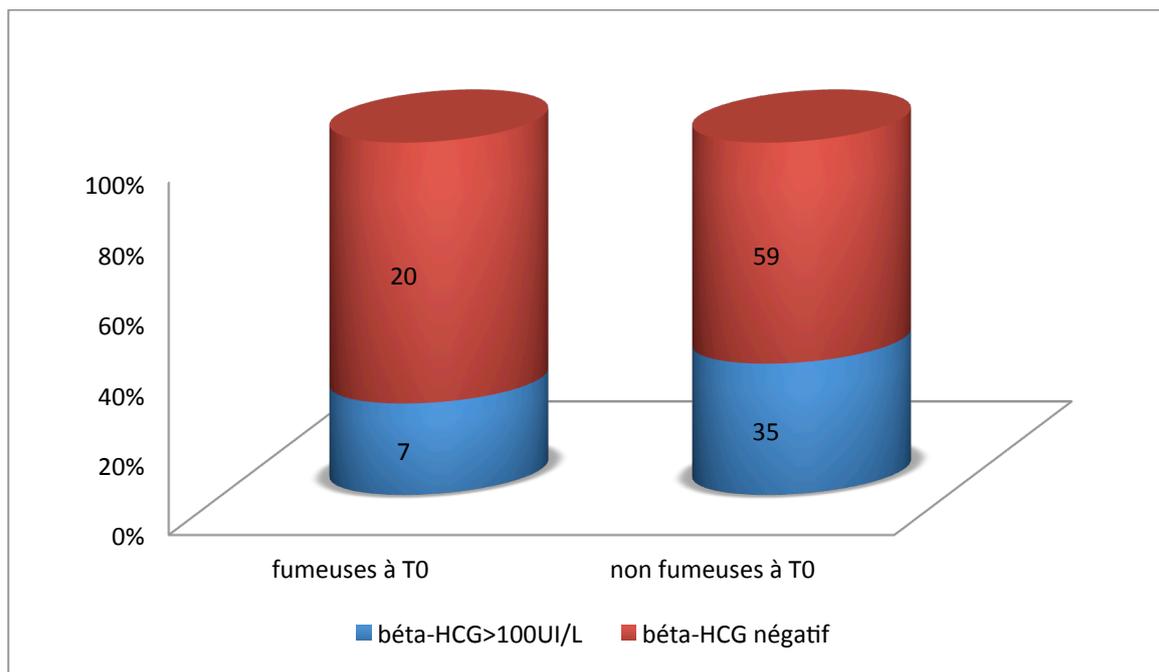


Le nombre de patientes fumeuses incluses ayant eu recours à une ICSI étant trop faible (n=12), les résultats concernant les issues de stimulation notamment le nombre d'ovocytes et d'embryons obtenus n'était pas interprétables pour donner des résultats significatifs. Cette étude nécessite un nombre de patientes plus important

pour rechercher des effets du tabac sur la qualité ovocytaire et embryonnaire des patientes stimulées.

Sur les 42 patientes ayant une grossesse débutante (soit un taux de béta-HCG plasmatique supérieur à 100 UI/L à environ quinze jours de la date de début de grossesse présumée), seulement 7 patientes étaient du groupe « tabac » (3 ayant arrêté et 4 ayant diminué le tabac), soit un taux de réussite de 26% contre 37% ($p=0,277$) chez les patientes du groupe contrôle. Ces résultats sont illustrés dans le **diagramme 7**.

Diagramme 7 : Taux de grossesse débutante en fonction du statut tabagique à T0



VII. Evaluation du retentissement du tabagisme passif

Le tabagisme passif était défini comme la présence d'une personne fumeuse au sein du foyer.

Dans le groupe des patientes fumeuses, 58% (n=31) avaient déclaré un tabagisme passif contre 24% (n=23) dans le groupe des patientes contrôles.

Dans le groupe contrôle, 47 patientes n'étaient pas exposées au tabagisme passif et nous n'avions pas de notion de ce facteur pour les 24 patientes restantes. Au sein de ce groupe, il n'avait pas été mis en évidence de différence significative concernant le taux d'AMH au bilan initial selon l'existence ou non d'un tabagisme passif (p=0,484). Nous n'avons également pas retrouvé de différence significative concernant le CFA (p=0,169), ainsi que les taux de FSH (p=0,807) et les taux d'E2 (p=0,084).

DISCUSSION

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact du tabagisme sur l'AMH chez des patientes fumeuses en cours de sevrage.

A notre connaissance, aucune étude prospective n'a été réalisée sur un groupe de patientes fumeuses en cours de sevrage, bénéficiant d'une consultation de tabacologie et d'un suivi régulier sur plusieurs mois pour étudier l'évolution des taux d'AMH.

Des difficultés ont été rencontrées pour le suivi des patientes, étant donné que trente-et-une patientes ont été perdues de vue. De plus, aucun rendez-vous spécifique supplémentaire n'était donné pour le suivi de l'étude, afin de ne pas alourdir la prise en charge en AMP. Il fallait s'organiser pour convoquer les patientes le même jour que leur consultation avec leur médecin référent en AMP, jour qui pouvait être en dehors des critères d'inclusion de l'étude.

Cette étude ne retrouve pas de différence significative sur le bilan d'infertilité initial des patientes fumeuses comparées aux patientes contrôles, notamment sur le taux d'AMH plasmatique ; même s'il existe une tendance à une baisse du taux d'AMH chez les fumeuses ($p=0,063$). Cela peut s'expliquer par un nombre de patientes incluses trop faible (53 patientes) pour qu'il soit retrouvé un résultat significatif. Nous mettons tout de même en évidence l'existence d'une corrélation négative significative entre le taux d'AMH et le nombre de cigarettes fumées par jour

($r = -0,208$; $p = 0,011$). Ces résultats confortent l'idée que le tabac impacte négativement le dosage d'AMH et ceci de manière dose-dépendante.

Dans la littérature, certaines études n'ont pas mis en évidence d'effet du tabac sur l'AMH [24,25,32,33].

Lambert-Messerlian et al. [32] ont étudié les taux d'AMH à différents temps du cycle menstruel chez 45 femmes âgées de 18 à 45 ans ayant des cycles réguliers. Ils décrivaient une tendance à des taux d'AMH plus bas chez les fumeuses sans que cette baisse soit significative ($p = 0,36$). Ceci peut être expliqué par le faible effectif des femmes fumeuses représentées dans l'étude ($n = 6$)...

Dafopoulos et al. [33] ont également comparé les taux d'AMH en début de cycle chez 137 femmes présentant des cycles réguliers. Malgré un nombre de patientes fumeuses plus important ($n = 59$), ils n'avaient pas mis en évidence de différence significative entre les taux d'AMH moyens des patientes non fumeuses versus fumeuses (respectivement $1,9 \pm 1,1$ ng/ml et $2,3 \pm 1,2$ ng/ml, $p > 0,05$) alors que ces deux groupes étaient comparables sur l'âge et l'IMC. Cependant, les auteurs retrouvaient bien une corrélation négative entre le tabagisme en paquets-année et le taux d'AMH ($r = -0,807$, $p < 0,001$) comme c'était le cas dans notre étude.

De même, La Marca et al. [25] ont étudié les taux d'AMH sérique chez 416 femmes, dont 83 fumeuses, âgées de 18 à 51 ans. Elles avaient toutes des cycles réguliers entre 25 et 35 jours et ne prenaient aucun traitement hormonal. La durée et la quantité du tabagisme n'étaient pas précisées par les auteurs. Le dosage d'AMH était effectué à n'importe quel jour du cycle. Les médianes d'âge et de taux d'AMH étaient similaires dans le groupe fumeuses et dans le groupe non-fumeuses (35 [27-43] ans versus 34 [27-39] ans et 3,1 [1,1-5] ng/ml versus 3,5 [1,9-5,7] ng/ml,

respectivement). Une analyse de régression confirmait un effet non significatif du tabac sur les taux d'AMH circulants.

Enfin, Waylen et al. [24] ont mené une analyse rétrospective pour rechercher un éventuel effet du tabac sur les taux sériques d'Inhibine B, de FSH et d'AMH en début de cycle chez 335 patientes avec des cycles de 27 à 34 jours, sans contraception hormonale. L'âge moyen des patientes incluses était de 37,1 ans et était comparable dans les 3 sous-groupes : fumeuses actives (n=47), fumeuses anciennes (n=86) et femmes n'ayant jamais fumé (n=202). Les auteurs n'ont pas observé de différence significative concernant les taux d'AMH entre les 3 groupes (p=0,895) malgré une tendance à la baisse des taux moyens d'AMH chez les fumeuses actives (0,869 ng/ml) et les anciennes fumeuses (0,955 ng/ml), en comparaison aux non fumeuses (1,074 ng/ml). Il n'ont également pas retrouvé de différence significative entre les 3 groupes pour les taux de FSH (p=0,173). A noter qu'il n'était pas précisé depuis combien de temps les anciennes fumeuses étaient sevrées, ni le nombre de cigarettes fumées par jour pour les fumeuses et l'existence d'un éventuel tabagisme passif. Cependant Waylen et al. [24] retrouvaient un taux d'Inhibine B plasmatique moyen significativement plus haut chez les femmes n'ayant jamais fumé (79,8 pg/ml), par rapport aux anciennes fumeuses (67,0 pg/ml) et aux fumeuses actives (64,4pg/ml) (p=0,036). L'Inhibine B est produite par les cellules de la granulosa des follicules antraux d'une cohorte recrutée à chaque cycle menstruel. Une baisse de l'Inhibine B pourrait donc se voir comme le reflet d'une diminution du pool de follicules recrutables chez les fumeuses sans que cette affirmation soit clairement établie dans d'autres études.

D'autres études montrent en revanche un impact négatif du tabagisme sur l'AMH [18,21,26,34].

Dolleman et al. [26] ont étudié les effets de facteurs environnementaux sur l'AMH dans une importante population de 2320 femmes non ménopausées, réparties en 3 groupes : fumeuses actives, ex-fumeuses et non fumeuses. Les fumeuses actives présentaient des valeurs d'AMH rapportées à l'âge 3,6% plus basses en comparaison aux femmes qui n'avaient jamais fumé ($p=0,02$), ceci indépendamment de la dose de tabac fumée. Les anciennes fumeuses quant à elles, n'étaient pas associées à des valeurs d'AMH plus basses que celles des femmes qui n'avaient jamais fumé ($\beta=-6%$; $p=0,67$), sans que le délai du sevrage tabagique ne soit précisé. Les auteurs ont donc conclu à un possible effet réversible du tabac sur l'AMH mais sans déterminer la durée de sevrage nécessaire.

Freour et al. [18] ont comparé les issues de stimulation de FIV de 40 patientes fumeuses actives à 71 patientes non fumeuses. Les femmes qui avaient arrêté de fumer depuis plus de 1 an étaient considérées comme non fumeuses. Les taux d'AMH sérique du groupe non fumeuses étaient plus élevés que les fumeuses ($3,86 \pm 1,92 \mu\text{g/L}$ versus $3,06 \pm 1,68 \mu\text{g/L}$; $p<0,05$). Comme dans notre étude, les auteurs retrouvaient une corrélation négative entre l'AMH et le nombre de cigarettes fumées par jour ($r = -0,36$; $p<0,001$).

Fuentes et al [34] ont comparé les taux d'AMH à J3 dans une cohorte de 141 femmes infertiles dont 32 (23%) étaient fumeuses. Il n'existait pas de différence significative pour l'âge, l'IMC, le type d'infertilité et la parité entre les fumeuses et non fumeuses. Cependant, une diminution de - 2,29 ng/mL de l'AMH était retrouvée chez les fumeuses ($p<0,001$). Les auteurs n'ont pas retrouvé d'effet dose-dépendant en fonction du nombre de cigarettes fumées sur l'AMH.

Enfin Plante et al. [21] ont recherché l'éventuelle influence du tabac sur l'AMH chez 284 femmes plus âgées (38 à 50 ans). Les taux d'AMH sériques étaient mesurés en

début de cycle. L'association entre l'AMH et le tabac était analysée par un test de régression linéaire, ajusté sur l'âge et l'IMC. Les fumeuses actives avaient une AMH diminuée de 44% par rapport au groupe de référence des patientes n'ayant jamais fumé et sans tabagisme passif ($p=0,04$). Cet impact du tabac sur l'AMH n'était pas dépendant du nombre de cigarettes fumées par jour ($p=0,08$). Chez les anciennes fumeuses qui étaient sevrées en tabac depuis plus de 2 ans, il n'était pas retrouvé de différence significative des taux d'AMH moyens par rapport au groupe de référence (3,24 vs 3,27pmol/l ; $p=0,97$). Les auteurs expliquaient la réversibilité de l'effet du tabac sur l'AMH par l'hypothèse suivante : le tabac conduirait à l'atrésie des follicules antraux mais non à celle des follicules primordiaux, ce qui permettrait une repopulation du pôle folliculaire à l'arrêt du tabac et donc une normalisation de l'AMH. Toute la difficulté serait donc de connaître le temps nécessaire à la reconstitution du stock folliculaire pré-antral et antral et ainsi à la normalisation de l'AMH pour l'âge.

Certains auteurs ont étudié le fluide folliculaire pour évaluer plus précisément l'impact du tabac sur la réserve ovarienne [2,35–37].

Fuentes et al. [35] ont mesuré la concentration moyenne d'AMH dans le fluide folliculaire sur une cohorte prospective de 56 femmes dont 16 fumeuses prises en charge pour une première tentative de stimulation ovarienne en vue d'une FIV classique ou d'une ICSI. Les patientes étaient considérées comme fumeuses si leur dosage de cotinine (métabolite de la nicotine) dans le fluide folliculaire était supérieur à 0,25ng/ml. La concentration d'AMH dans le fluide folliculaire des follicules en croissance était significativement plus basse chez les fumeuses ($1,02 \pm 0,14$ ng/ml vs $1,74 \pm 0,15$ ng/ml ; $p<0,05$) sans qu'une interaction avec les cofacteurs âge et IMC ne soit retrouvée. Cette étude, par la présence de cotinine dans le fluide folliculaire,

suggère donc un contact direct des toxiques présents dans la cigarette avec les cellules de la granulosa productrices d'AMH dans les follicules en croissance.

Plusieurs études confirment la présence de métabolites de la fumée de cigarette dans le fluide folliculaire et dans le tissu ovarien créant un environnement toxique pour l'ovocyte et expliquant une augmentation de l'apoptose cellulaire par déséquilibre du stress oxydatif [2,36,37].

De Ziegler et al. [38] utilisent cette hypothèse pour expliquer la réversibilité de l'effet du tabac sur l'AMH. En effet puisque les toxiques de la cigarette sont présents dans le liquide folliculaire et ne semblent toucher que les follicules en croissance [21], les bénéfices de l'arrêt du tabac sur l'AMH pourraient être attendus au bout de 6 mois, délai nécessaire aux nouveaux follicules en croissance pour passer du stade de follicules primordiaux au stade de follicules antraux. Pour appuyer leur hypothèse, les auteurs se sont basés sur les résultats des patientes sous chimiothérapie pour lesquelles les taux d'AMH retournent à une valeur proche de celle mesurée en pré-chimiothérapie environ 6 mois après l'arrêt de la dernière cure [39]. Cette théorie est tout de même contrebalancée par d'autres études qui retrouvent un âge avancé de 1 à 2 ans de la ménopause chez les fumeuses [8–10], laissant suggérer que le tabac n'altère pas uniquement les follicules en croissance mais également les follicules primordiaux.

Dans notre étude, nous n'avons pas mis en évidence d'effet réversible du tabac sur l'AMH chez les patientes fumeuses qui avaient arrêté de fumer, avec un recul de neuf mois. Cela peut s'expliquer par le faible nombre de patientes sevrées (n=23). Il existait tout de même une tendance à la restauration de l'AMH de base suivant la baisse ou l'arrêt de la consommation tabagique, puisque les taux d'AMH augmentaient dans 57% des cas (p=0,195) dans les trois mois suivant le sevrage ou

la diminution du nombre de cigarettes fumées. Nous mettions également en évidence une corrélation négative significative entre les dosages d'AMH et le tabac en nombre de cigarettes fumées par jour en faveur d'un effet négatif du tabac sur l'AMH de manière dose-dépendante. Enfin, il était également retrouvé une corrélation négative entre le CO expiré et l'AMH ($r = -0,383$; $p = 0,005$). Ces résultats sont en faveur d'un impact négatif de la fumée de cigarette inhalée sur la réserve ovarienne reflété par une baisse de l'AMH.

Le dosage de l'AMH étant un très bon reflet du CFA [20,40,41], nous pouvons nous poser la question d'un impact du tabac sur le CFA lui-même. Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative concernant le CFA lors du bilan en début de cycle entre les patientes fumeuses et les contrôles ($p = 0,278$).

Freour et al. [42] se sont intéressés à l'impact du tabac sur le CFA en étudiant la taille et la répartition des follicules antraux en fonction du statut tabagique chez 277 femmes (80 fumeuses actives) suivies pour leur première ou deuxième tentative de FIV. Les femmes ayant arrêté de fumer depuis plus de un an étaient considérées comme non-fumeuses. Le CFA n'était pas différent entre les 2 groupes, cependant une stratification par taille montrait un plus petit nombre de petits follicules (2-5mm ; $p < 0,01$) et inversement un plus grand nombre de plus gros follicules (6-10mm ; $p < 0,05$) chez les fumeuses en comparaison aux non-fumeuses et ce de façon significative. De plus, le taux d'AMH sérique moyen était plus bas chez les fumeuses par rapport aux non fumeuses (3,57 vs 4,34 $\mu\text{g/l}$; $p > 0,05$). Cette différence de taille folliculaire a amené les auteurs à proposer l'hypothèse suivante : le tabac pourrait provoquer une maturation folliculaire prématurée et un raccourcissement de la phase folliculaire, ceci entraînant une baisse de la réponse ovarienne en stimulation. Ce

phénomène s'expliquerait par une hausse prématurée de la FSH en fin de phase lutéale par rétro-contrôle suite à la baisse de sécrétion d'Inhibine B par les cellules de la granulosa des follicules détériorés par les composants du tabac, comme décrit précédemment [24].

Le tabac aurait donc deux effets délétères majeurs sur les ovaires : un effet direct par atresie des follicules par les différents toxiques de la cigarette et un effet indirect par modification hormonale avec une hausse prématurée de FSH accélérant le recrutement des follicules, ces deux mécanismes étant intriqués [42].

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas de différence significative des taux de FSH en début de cycle entre nos patientes fumeuses et contrôles ($p=0,231$) avec cependant une corrélation positive significative entre le tabagisme en PA et le taux de FSH des patientes fumeuses, y compris après analyse multivariée incluant l'âge ($r=0,275$, $p=0,001$). Dans la littérature, les données sont cependant controversées, certains auteurs rapportant une hausse significative du taux de FSH de base chez les patientes fumeuses [43], alors que d'autres ne retrouvent pas d'effet significatif du tabac sur le taux de FSH [22,24,34,42].

Par ailleurs, nous n'avons pas retrouvé d'influence du tabagisme passif sur l'AMH des patientes non fumeuses dans notre étude. Ces résultats sont à analyser avec précaution car ils ne sont basés que sur un simple interrogatoire (biais d'information et manque de données pour 24 patientes du groupe contrôle) et sur un petit échantillon de tabagisme passif ($n=23$). Une étude de plus grande ampleur est nécessaire pour rechercher un effet significatif du tabagisme passif. Dans la littérature, peu d'études ont étudié ce paramètre. Plante et al. [21] n'ont pas retrouvé d'impact du tabagisme passif seul sur l'AMH par rapport à leur groupe de référence ($p=0,55$). Dans une étude portant sur 169 femmes dont 65 fumeuses passives sans

tabagisme actif et 75 fumeuses actives, Shiloh et al. [36] ont montré que le tabagisme passif seul augmentait l'épaisseur de la zone pellucide des ovocytes et des embryons ($p < 0,0001$). Ces résultats étaient également retrouvés chez les fumeuses actives (903 ovocytes et 456 embryons analysés ; $p < 0,0001$). Enfin, Radin et al. [7] ne retrouvaient pas d'influence du tabagisme passif sur le délai d'infertilité d'une cohorte de 3773 femmes dont 23% de non fumeuses étaient exposées au tabagisme passif.

L'un des objectifs secondaires de notre étude était d'évaluer l'intérêt d'une prise en charge tabacologique pour les patientes fumeuses consultant dans notre centre. En effet, dans notre protocole chaque patiente a bénéficié d'une consultation spécialisée dans l'aide au sevrage et d'un suivi pour évaluer l'arrêt du tabac à l'aide d'une mesure de CO expiré et d'un questionnaire. A notre connaissance, ce suivi n'a jamais été étudié dans les études précédentes chez les femmes infertiles.

Concernant l'intérêt de l'entretien initial avec le médecin ou l'infirmière tabacologue lors du bilan en hôpital de jour, cette étude suggère une efficacité de la prise en charge puisque seulement 11% des 53 patientes fumeuses incluses n'ont pas diminué ou arrêté leur tabagisme. Le pourcentage de patientes ayant totalement arrêté de fumer était de 44% ce qui prouve l'intérêt non négligeable d'une consultation d'aide à l'arrêt de tabac même si nous ne bénéficions pas d'un groupe contrôle. Les patientes qui n'avaient pas totalement arrêté leur consommation avaient tout de même diminué leur nombre de cigarettes fumées par jour de moitié en moyenne (53%) sur la durée du recueil. Lors de leur consultation avec leur médecin référent en AMP dans notre centre, toutes les patientes fumeuses étaient sensibilisées aux effets nocifs du tabac sur la fertilité et la grossesse et à la nécessité

d'arrêter leur consommation avant leur stimulation ovarienne. De plus, en consultation de tabacologie, il était systématiquement proposé aux patientes un rendez-vous de suivi pour les aider dans leur sevrage mais à notre connaissance seulement deux patientes incluses ont pris l'initiative de ce suivi. Cette donnée montre la difficulté de suivi pour les praticiens qui ne peut se faire qu'avec la motivation et la participation active des patientes dans leur sevrage tabagique. Freour et al. [44] ont étudié les habitudes tabagiques et les attitudes envers le tabac de 340 médecins français spécialisés en infertilité. 42 d'entre eux ont rapportés un tabagisme actif personnel et plus de 80% des médecins déclaraient sensibiliser systématiquement leurs patients sur le tabac indépendamment de leur propre statut tabagique. Seulement 24% d'entre eux refusaient la prise en charge en AMP si le tabac n'était pas arrêté. Les auteurs ne rapportaient pas le nombre de patients ayant arrêté le tabac après conseil de leur médecin spécialiste en infertilité.

Au cours de cette étude, nous avons mesuré le taux de CO expiré à chaque suivi pour évaluer l'intérêt de cet outil dans la prise en charge des patientes fumeuses. Les résultats montraient une corrélation très positive entre le tabac en nombre de cigarettes fumées par jour et la mesure de CO expiré, et cela, à tous les temps de suivi. L'intérêt de cette méthode pour évaluer le tabagisme actif a déjà été prouvé dans plusieurs études [45,46]. Triopon et al. [45] ont évalué l'intérêt de la mesure de la cotininurie et de l'analyseur de CO expiré dans une étude prospective sur 221 patientes dont 51 fumeuses actives suivies en stimulation pour FIV. Le dosage de cotininurie et la mesure du CO expiré étaient effectués le jour du transfert embryonnaire. Les taux moyens de ces deux mesures étaient bien plus élevés chez les fumeuses actives par rapport aux fumeuses passives et non fumeuses ($p < 0,0001$). L'analyse des courbes ROC montrait que le CO expiré et la cotininurie

étaient bien corrélés et évoluaient parallèlement avec une supériorité pour la cotininurie comme test diagnostique du tabagisme déclaré (AUC ROC=0,91, IC 95%=0,86-0,96) par rapport au CO expiré (AUC ROC=0,80, IC 95%=0,71-0,87), ($p=0,006$). Dans une étude portant sur 53 fumeurs se présentant à une première consultation de tabacologie, Jacob et al. [46] montraient également que ces deux marqueurs évoluaient dans le même sens et qu'il existait une corrélation hautement significative entre cotininurie et CO expiré ($r=0,649$; $p=0,0001$).

La cotinine urinaire est en effet le test de référence pour la recherche d'exposition au tabac [47]. Cette mesure nécessite le recueil d'un échantillon urinaire et reflète l'exposition tabagique des 48 dernières heures contrairement au CO expiré qui permet seulement une évaluation des dix dernières heures. Cependant, le dosage de la cotininurie n'est pas pris en charge par la sécurité sociale et présente donc une limite budgétaire, raison pour laquelle nous n'avons pas utilisé ce marqueur dans notre étude.

Nos résultats prouvent donc que la mesure du CO expiré est une méthode simple, non invasive et efficace pour déterminer le statut tabagique de nos patientes et suivre leur sevrage. Si les mesures de CO expiré ne sont pas en accord avec l'interrogatoire et l'histoire tabagique des patientes, il convient de rechercher l'existence de faux positifs comme l'absorption d'alcool, la consommation de sucreries riches en polyols ou encore l'existence de maladies pulmonaires comme un asthme ou une dilatation bronchique [30].

Concernant l'impact des cigarettes fumées roulées sur le taux de CO expiré, il faut savoir que le taux mesuré est habituellement plus élevé s'il s'agit de cigarettes roulées en comparaison à des manufacturées. En effet dans le cas des cigarettes roulées, la combustion de la cigarette est plus lente et donc la fumée analysée est plus dense. Il en est de même en cas de consommation de cannabis avec une

combustion plus lente à laquelle s'ajoute une inhalation importante et longue et le plus souvent dans un espace intérieur non aéré.

De plus, les patientes fumeuses exprimaient de la satisfaction à voir leurs taux de CO expiré baisser avec l'arrêt ou la diminution du tabac. En effet, cette baisse de CO expiré visualisée sur le capteur représentait pour la grande majorité des patientes une motivation et un encouragement important dans leur tentative de sevrage.

Nous présentons donc ici des résultats encourageants pour l'utilisation de la mesure de CO expiré de façon systématique chez les fumeuses souhaitant une prise en charge en AMP. Cette méthode simple et efficace nous paraît utile à la fois pour la prise de conscience des patientes fumeuses de leur intoxication tabagique ; et pour leur motivation dans le sevrage.

Lors de la consultation de tabacologie, il était systématiquement proposé une aide au sevrage, à l'aide de substituts nicotiques. Dans notre population, nous mettons en évidence une efficacité de ces substituts dans l'arrêt du tabac puisque 73% ont sevré leur consommation dans le groupe de patientes prenant des substituts (n=16) contre 22% dans le groupe sans aide au sevrage. La cigarette électronique était également une bonne alternative puisque 70% des utilisatrices ont arrêté de fumer des cigarettes manufacturées ou roulées (n=10). Ces résultats doivent inciter les praticiens exerçants en AMP à diriger leurs patientes fumeuses en consultation spécialisée de tabacologie afin qu'elles bénéficient d'une aide au sevrage à l'aide de substituts nicotiques, pour avoir le plus de succès dans l'arrêt du tabac. Il serait intéressant d'étudier à posteriori le nombre de patientes ayant repris le tabac en fonction de la présence ou non de substituts afin d'étudier l'impact au long terme des substituts sur le sevrage tabagique.

Il est important d'expliquer aux patientes l'intérêt et l'efficacité des substituts dans l'aide au sevrage. En effet, il était systématiquement demandé aux patientes qui n'arrêtaient pas le tabac et ne prenaient pas de substituts les raisons pour lesquelles elles refusaient cette aide. Elles répondaient toutes qu'elles n'en ressentait ni l'envie ni le besoin car elle estimaient pouvoir arrêter seule sans aide.

Enfin, nous voulions par cette étude comparer les issues de stimulation des patientes incluses en fonction du statut tabagique. Dans notre groupe de patientes fumeuses, 27 d'entre elles ont bénéficié d'une tentative dont seulement 7 en FIV et 12 en ICSI. Les données concernant la dose totale de FSH durant la stimulation, le nombre d'ovocytes et d'embryons obtenus ne sont donc pas interprétables, étant donné la faible taille de l'échantillon. Il s'agit ici d'une étude préliminaire et il serait intéressant de comparer ces issues de stimulation après avoir inclus un plus grand nombre de patientes sevrées du tabac.

Dans une revue de la littérature, Zenzes et al. [48] ont calculé une diminution de 8% du nombre moyen d'ovocytes recueillis chez les fumeuses suivies pour une tentative de FIV en comparaison aux patientes non fumeuses.

Freour et al. [18] ont étudié l'impact du tabac sur les issues de stimulation ovariennes dans plusieurs études. Ils mettaient notamment en évidence une diminution du nombre d'ovocytes matures recueillis chez les fumeuses stimulées pour une FIV (n=40) en comparaison aux non-fumeuses (n=71), ($12,12 \pm 5$ versus $8,62 \pm 4$ ovocytes matures recueillis chez les fumeuses, $p < 0,001$). Dans cette étude, les auteurs retrouvaient également un taux de grossesse clinique plus bas chez les fumeuses (29,6% versus 10%, $p < 0,05$). Dans une seconde étude [22] portant sur 384 femmes stimulées pour FIV dont 110 fumeuses actives, les auteurs retrouvaient des taux de grossesse plus bas chez les fumeuses (15,4% versus 26,1%, $p = 0,03$).

La réponse ovarienne des fumeuses était également moins élevée dans cette étude ($9,67 \pm 4,28$ versus $11,15 \pm 5,54$ ovocytes recueillis, $p=0,01$). Les autres paramètres de la stimulation (IMC, taux d'E2 dosé à J3 du cycle, protocole de stimulation, dose de gonadotrophines utilisées) étaient comparables entre les deux groupes. Par analyse de courbes ROC, les auteurs concluaient que l'AMH et le CFA seraient de meilleurs facteurs prédictifs d'une réponse ovarienne pauvre chez les non-fumeuses que chez les femmes tabagiques (AUC ; 0,692 et 0,665 respectivement chez les non-fumeuses versus AUC ; 0,538 et 0,612 chez les fumeuses). Enfin, dans un dernier article incluant 277 femmes dont 80 fumeuses actives en stimulation ovarienne pour première ou deuxième tentative de FIV, Freour et al. [42] concluaient à une diminution du nombre moyen d'embryons transférés chez les fumeuses ($1,34 \pm 0,46$ versus $1,58 \pm 0,51$, $p=0,002$).

Ces différents résultats nous encouragent donc à poursuivre notre étude préliminaire afin d'inclure un plus grand nombre de patientes et de pouvoir mettre en évidence des résultats significatifs sur les issues de stimulations.

CONCLUSION

Cette étude sur l'impact du tabac sur l'Hormone Anti-Müllérienne confirme l'effet négatif du tabac sur cette hormone. Elle apporte des résultats prometteurs mais qui nécessitent une étude de plus grande envergure pour rechercher un effet réversible significatif après sevrage tabagique.

L'étude de notre prise en charge en tabacologie rapporte des résultats satisfaisants et nous encourage à poursuivre la lutte contre le tabagisme des patientes en parcours d'Aide Médicale à la Procréation, afin de réaliser des tentatives dans les meilleures conditions possibles et d'améliorer les issues des stimulations, les chances de réussite et les chances de grossesse.

Il serait intéressant d'étendre notre étude préliminaire à un plus grand nombre de patientes et sur une durée de suivi plus longue, notamment pour déterminer les conséquences sur les issues de stimulation. Il serait également intéressant de connaître le statut tabagique des patientes sevrées, notamment au cours de la grossesse et du post-partum, afin d'évaluer si le sevrage est toujours maintenu.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Inpes (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé). Baromètres santé 2010 et 2014.
2. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effects of cigarette smoking on female reproduction: from oocyte to embryo (Part I). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011 Oct;39(10):559–66.
3. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effet du tabagisme sur l'implantation embryonnaire et la placentation précoce et facteurs influençant la toxicité tabagique sur la reproduction (Partie II). *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2011 Oct;39(10):567–74.
4. Alvarez S, Fallet C. Le rôle des facteurs toxiques dans la fertilité du couple. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2010 avril;39(1, Supplement 1):39–40.
5. Sépaniak S, Forges T, Monnier-Barbarino P. Tabac et fertilité chez la femme et l'homme. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2006 Oct;34(10):945–9.
6. Wainer R. Tabagisme et fertilité ovarienne. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* 2001 décembre;29(12):881–7.
7. Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril.* 2014 Jul;102(1):183–91.e2.
8. Medicine TPC of the AS for R. Smoking and infertility. *Fertil Steril.* 2004 Sep;82, Supplement 1:62–7.
9. Hyland A, Piazza K, Hovey KM, Tindle HA, Manson JE, Messina C, et al. Associations between lifetime tobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women's Health Initiative Observational Study. *Tob Control.* 2015 Dec 14;tobaccocontrol – 2015–052510.
10. Marca AL, Sighinolfi G, Papaleo E, Cagnacci A, Volpe A, Faddy MJ. Prediction of Age at Menopause from Assessment of Ovarian Reserve May Be Improved by Using Body Mass Index and Smoking Status. *PLOS ONE.* 2013 Mar 7;8(3):e57005.
11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5 Suppl 1):S172–7.
12. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces the biological capacity of conception. Results from a European multicenter study. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Ugeskr Laeger.* 1997 Jul 14;159(29):4526–32.

13. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004 février;81(2):384–92.
14. Soldin OP, Makambi KH, Soldin SJ, O'Mara DM. Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. *Steroids*. 2011 Jun;76(7):653–9.
15. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, McShane PM, Vitonis A, Ginsburg E, 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 Feb;83(2):302–8.
16. 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.
17. Shao R, Zou S, Wang X, Feng Y, Brännström M, Stener-Victorin E, et al. Revealing the Hidden Mechanisms of Smoke-Induced Fallopian Tubal Implantation. *Biol Reprod*. 2012 Apr 1;86(4):131.
18. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. 2008 Jan;16(1):96–102.
19. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. 1997 Nov;14(10):596–9.
20. Rolland A-L, Dewailly D. Le dosage de l'AMH permet-il de prédire de façon fiable la fertilité féminine ? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2015 Oct;43(10):670–5.
21. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause N Y N*. 2010;17(3):571–6.
22. Freour T, Dessolle L, Jean M, Masson D, Barriere P. Predictive value of ovarian reserve markers in smoking and non-smoking women undergoing IVF. *Reprod Biomed Online*. 2010 juin;20(6):857–60.
23. Nardo LG, Christodoulou D, Gould D, Roberts SA, Fitzgerald CT, Laing I. Anti-Müllerian hormone levels and antral follicle count in women enrolled in in vitro fertilization cycles: relationship to lifestyle factors, chronological age and reproductive history. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2007;23(8):486–93.
24. Waylen AL, Jones GL, Ledger WL. Effect of cigarette smoking upon reproductive hormones in women of reproductive age: a retrospective analysis. *Reprod Biomed Online*. 2010 juin;20(6):861–5.
25. La Marca A, Spada E, Grisendi V, Argento C, Papaleo E, Milani S, et al. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012 août;163(2):180–4.
26. Dólleman M, Verschuren WMM, Eijkemans MJC, Dollé MET, Jansen EHJM, Broekmans FJM, et al. Reproductive and lifestyle determinants of anti-Müllerian hormone in a large population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 May;98(5):2106–15.

27. Catteau-Jonard S, Pigny P, Reyss A-C, Decanter C, Poncelet E, Dewailly D. Changes in Serum Anti-Müllerian Hormone Level during Low-Dose Recombinant Follicular-Stimulating Hormone Therapy for Anovulation in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov 1;92(11):4138–43.
28. Dewailly D, Gronier H, Poncelet E, Robin G, Leroy M, Pigny P, et al. Diagnosis of polycystic ovary syndrome (PCOS): revisiting the threshold values of follicle count on ultrasound and of the serum AMH level for the definition of polycystic ovaries. *Hum Reprod.* 2011 Nov 1;26(11):3123–9.
29. Robin G, Gallo C, Catteau-Jonard S, Lefebvre-Maunoury C, Pigny P, Duhamel A, et al. Polycystic Ovary-Like Abnormalities (PCO-L) in Women with Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep 4;97(11):4236–43.
30. Underner M, Peiffer G. Interprétation des valeurs du CO expiré en tabacologie. *Rev Mal Respir.* 2010 avril;27(4):293–300.
31. Pigny P, Gorisse E, Ghulam A, Robin G, Catteau-Jonard S, Duhamel A, et al. Comparative assessment of five serum antimüllerian hormone assays for the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2016 Jan 6;
32. Lambert-Messerlian G, Plante B, Eklund EE, Raker C, Moore RG. Levels of antimüllerian hormone in serum during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril.* 2016 Jan;105(1):208–13.e1.
33. Dafopoulos A, Dafopoulos K, Georgoulas P, Galazios G, Limberis V, Tsikouras P, et al. Smoking and AMH levels in women with normal reproductive history. *Arch Gynecol Obstet.* 2010 Aug;282(2):215–9.
34. Fuentes A, Escalona J, Céspedes P, Repetto V, Iñiguez G. Effects of smoking on plasma antimüllerian hormone concentrations among infertile women. *Rev Médica Chile.* 2013 Jan;141(1):23–7.
35. Fuentes A, Muñoz A, Pommer R, Argüello B, Galleguillos A, Torres A, et al. Decreased anti-Müllerian hormone concentration in follicular fluid of female smokers undergoing artificial reproductive techniques. *Chemosphere.* 2012 Jul;88(4):403–6.
36. Shiloh H, Lahav-Baratz S, Koifman M, Ishai D, Bidder D, Weiner-Meganzi Z, et al. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2004 Jan;19(1):157–9.
37. Neal MS, Zhu J, Foster WG. Quantification of benzo[a]pyrene and other PAHs in the serum and follicular fluid of smokers versus non-smokers. *Reprod Toxicol.* 2008 Jan;25(1):100–6.
38. De Ziegler D, Santulli P, Seroka A, Decanter C, Meldrum DR, Chapron C. In women, the reproductive harm of toxins such as tobacco smoke is reversible in 6 months: basis for the “olive tree” hypothesis. *Fertil Steril.* 2013 Oct;100(4):927–8.

39. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online*. 2010 Feb 1;20(2):280–5.
40. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, Broekmans F, Dilaver N, Fanchin R, et al. The physiology and clinical utility of anti-Mullerian hormone in women. *Hum Reprod Update*. 2014 Jun;20(3):370–85.
41. Ferté-Delbende C, Catteau-Jonard S, Barrière P, Dewailly D. Evaluation of the ovarian reserve. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2010 Dec;39(8 Suppl 2):S27–33.
42. Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Apr;285(4):1177–82.
43. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinskas JG. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1998 Aug;13(8):2192–8.
44. Freour T, Dessolle L, Jean M, Barriere P. Smoking among French infertility specialists: habits, opinions and patients' management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 Mar 1;155(1):44–8.
45. Triopon G, Tailland M-L, Faillie J-L, Bolzinger E, Mercier G, Ripart S, et al. Fécondation in vitro et tabac : intérêt de la cotininurie et de l'analyseur de monoxyde de carbone expiré. *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2006 Nov;34(11):1043–50.
46. Jacob N, Berny C, Boyer J-C, Capolaghi B, l' Homme G de, Desch G, et al. Dosage de la cotinine urinaire libre. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2005 Sep 17;63(5):467–73.
47. Metz-Favre C, Donnay C, De Blay F. Les marqueurs d'exposition au tabagisme passif. *Rev Mal Respir*. 2005 février;22(1, Part 1):81–92.
48. Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update*. 2000 Mar 1;6(2):122–31.

ANNEXES

Annexe 1 : Dossier de tabacologie

Dossier validé par la Société française de tabacologie

Consultation de tabacologie

Nom _____

Prénom _____

Adresse _____
_____Code postal Ville _____

Téléphone _____ (où vous êtes facilement joignable)

Téléphone portable _____

Vous voulez essayer d'arrêter de fumer

Pour vous accompagner dans cette démarche, le médecin qui va vous recevoir en consultation a besoin de connaître vos habitudes de fumeur. Merci de bien vouloir prendre le temps de répondre aux questions des pages suivantes : elles vous aideront à faire le point et faciliteront le dialogue avec le médecin.

Vous pouvez obtenir plus d'informations sur l'efficacité des consultations de tabacologie en allant sur le site internet de l'équipe de recherche CDTnet
<https://cdtnet.spim.jussieu.fr>

Les informations contenues dans ces questions pourront faire l'objet d'un traitement informatique. Conformément aux articles 26 et 27 de la loi 78-17 du 6 janvier 1978 "Informatique et Liberté" et à son décret d'application n°78-774 du 17 juillet 1978, vous disposez d'un droit d'accès, de modification, de rectification et de suppression de ces données. Pour l'exercer, adressez-vous à votre centre de consultation de tabacologie.



Date :
jour mois année

1 - Pour le rendez-vous d'aujourd'hui, depuis combien de jours avez-vous pris rendez-vous ? jours

2 - Date de naissance : 3 - Sexe : H - F

4 - Taille : _____ cm 5 - Poids : _____ kg

Pour les femmes :

6 - Êtes-vous actuellement enceinte ? Oui - Non

7 - Si oui, à quel trimestre de grossesse êtes-vous ? 1 2 3

8 - Prenez-vous la pilule ? Oui - Non

9 - Quel est votre objectif en venant en consultation de tabacologie ?

Je voudrais arrêter de fumer complètement

Je voudrais réduire ma consommation de tabac

Je voudrais simplement obtenir des renseignements sur le sevrage tabagique

Je viens d'arrêter de fumer : j'ai besoin d'aide pour maintenir l'arrêt.

Le saviez-vous ? Les résultats obtenus auprès de fumeurs qui ont consulté au moins 3 fois sont : ceux qui ont arrêté du jour au lendemain ont des taux d'arrêt comparables à ceux qui ont réduit progressivement avant l'arrêt complet pendant leur prise en charge en tabacologie. Plus d'informations sur le site <https://cdtnet.spim.jussieu.fr>

10 - Quelle est votre situation professionnelle actuelle ?

Actif Au chômage, bénéficiaire du RSA En formation/Étudiant

Retraité Homme ou femme au foyer Invalidité / Allocation adulte handicapé

Fumez-vous à l'intérieur de votre habitation ? Oui - Non

Y a-t-il d'autres fumeurs que vous dans votre foyer ? Oui - Non

11 - Quel est votre niveau d'études ?

Sans diplôme Niveau secondaire (lycée) Bac +2

C.A.P., B.E.P. Baccalauréat Au-delà de Bac +2

Qui vous a conseillé de venir à cette consultation ? (Choisissez une seule réponse)

Hospitalisation (avant, pendant, après, médecin hospitalier) Médecin du travail

Demande de l'entourage Pharmacien

Médecin traitant "Tabac info service"

Médecin spécialiste Aucune de ces personnes/institutions, c'est une démarche personnelle

Maladies et traitements

Si vous avez des doutes concernant les réponses aux questions suivantes, n'hésitez pas à en parler à l'infirmier ou au médecin.

- 12 - Avez-vous un ou plusieurs des facteurs de risque cardiovasculaire suivants ?
- Hypertension artérielle Diabète Excès de cholestérol

- 13 - Êtes-vous ou avez-vous été soigné(e) pour une ou plusieurs des maladies cardiovasculaires suivantes ?
- Infarctus du myocarde
 - Angine de poitrine (angor)
 - Accident vasculaire cérébral
 - Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (artérite)
- 14 - Êtes-vous ou avez-vous été soigné(e) pour l'une des maladies respiratoires suivantes ?
- Bronchite chronique (*toux le matin au moins 3 mois par an depuis 2 ans*)
 - Bronchopathie chronique obstructive
 - Asthme
- 15 - Êtes-vous ou avez-vous été soigné(e) pour un ou plusieurs des cancers suivants ?
- Poumon
 - Vessie
 - Gorge (ORL)
 - Un autre cancer (précisez) _____
- 16 - Prenez-vous assez régulièrement un ou plusieurs des médicaments suivants ?
- Tranquillisants
 - Somnifères
 - Antidépresseurs
 - Neuroleptiques
 - Régulateurs de l'humeur
 - Traitements de substitution (subutex / méthadone)
- 17 - Avez-vous déjà été ou êtes-vous soigné(e) pour dépression nerveuse ayant occasionné un arrêt partiel ou total de l'activité ? Oui - Non
- Avez-vous ou avez-vous eu d'autres problèmes de santé que vous souhaitez nous signaler ?
- _____
- _____
- _____

Bilan tabagique

- 18 - Avez-vous réduit votre consommation de cigarettes au cours du mois précédant cette consultation d'aide à l'arrêt ? Oui - Non
- 19 - **Vous ne fumez pas actuellement**
Depuis combien de temps avez-vous arrêté ? en jours _____ en mois _____
- 20 - Combien de cigarettes fumiez-vous par jour avant cet arrêt ? _____
- 21 - **Vous fumez encore actuellement**
Fumez-vous tous les jours ? Oui - Non
- 22 - Combien en moyenne fumez-vous chaque jour de :
Cigarettes manufacturées achetées en paquet ? ___ Cigarettes roulées ? ___ Cigarillos ? ___
- 23 - Fumez-vous ou consommez-vous les produits suivants (*cochez les cases correspondantes*) :
 Cigare Pipe Tabac à mâcher Snus Narguilé / Chicha Ploom
Autres produits, précisez _____
- 24 - Utilisez-vous une cigarette électronique ? Oui - Non

Pour les utilisateurs de cigarettes électroniques

- 25 - Quel est le volume de liquide "vapoté" par semaine ? _____
- 26 - Utilisez-vous parfois des cartouches de nicotine ? Oui - Non
- 27 - Si oui : Quel est le dosage des cartouches de nicotine que vous utilisez ?

Nous vous invitons à partager votre expérience de "vapotage" sur le site internet <https://cdtnet.spim.jussieu.fr> afin de contribuer à améliorer les connaissances à ce sujet.

Degré de dépendance au tabac (Merci d'entourer le chiffre qui correspond à votre réponse)

<p>28 - Le matin, combien de temps après être réveillé(e) fumez-vous votre première cigarette ?</p> <p>29 - Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ? (1 cigarillo = 2 cigarettes)</p> <p>30 - Faites le total de vos réponses :</p>	<table border="0"> <tr> <td>Dans les 5 minutes</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>6 - 30 minutes</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>31 - 60 minutes</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Plus de 60 minutes</td> <td>0</td> </tr> </table> <table border="0"> <tr> <td>10 ou moins</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>11 à 20</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>21 à 30</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>31 ou plus</td> <td>3</td> </tr> </table> <p style="text-align: right;">Total : <input style="width: 50px; height: 20px;" type="text"/></p>	Dans les 5 minutes	3	6 - 30 minutes	2	31 - 60 minutes	1	Plus de 60 minutes	0	10 ou moins	0	11 à 20	1	21 à 30	2	31 ou plus	3
Dans les 5 minutes	3																
6 - 30 minutes	2																
31 - 60 minutes	1																
Plus de 60 minutes	0																
10 ou moins	0																
11 à 20	1																
21 à 30	2																
31 ou plus	3																

Histoire avec le tabac

31 - À quel âge avez-vous commencé à fumer quotidiennement ? à ans

Pour les personnes qui ont déjà essayé d'arrêter de fumer au moins 7 jours dans le passé

32 - Combien de fois avez-vous déjà arrêté de fumer complètement pendant au moins 7 jours (aucune cigarette) ? _____

De quelle manière avez-vous arrêté de fumer pendant cette semaine d'arrêt ?

33 - Lorsque vous avez arrêté de fumer complètement pendant au moins 7 jours, avez-vous pris du poids ? Oui - Non

34 - Si oui, combien de kilos ? _____

Combien de temps a duré votre arrêt le plus long ? _____

Quelle est la date de votre dernière tentative ? _____

Quels troubles avez-vous ressentis à l'arrêt du tabac ?

<input type="checkbox"/> Aucun	<input type="checkbox"/> Difficultés de concentration
<input type="checkbox"/> Pulsions à fumer	<input type="checkbox"/> Troubles du sommeil
<input type="checkbox"/> Irritabilité, colère	<input type="checkbox"/> Augmentation de l'appétit
<input type="checkbox"/> Agitation, nervosité	<input type="checkbox"/> Autres
<input type="checkbox"/> Anxiété	Lesquels ? _____
<input type="checkbox"/> Tendance dépressive	_____

Pour quelle(s) raison(s) pensez-vous avoir recommencé à fumer ? (par ordre d'importance)

1 - _____	3 - _____
_____	_____
_____	_____
2 - _____	4 - _____
_____	_____
_____	_____

Pourquoi fumez-vous ?

Évaluez par une note de 0 à 10 les raisons qui vous poussent à fumer. Lisez chaque proposition et entourez le chiffre qui correspond à votre réponse : 0 signifie "Jamais" et 10 signifie "Toujours".

35 - Je fume... :	Jamais											Toujours
- parce que c'est un geste automatique	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- par convivialité	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- pour le plaisir	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- pour combattre le stress	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- pour mieux me concentrer	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- pour me soutenir le moral	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
- pour ne pas grossir	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	

Quel est votre degré de motivation ?

36 - Parmi les phrases ci-dessous, laquelle vous décrit le mieux ?

- 1 « je ne veux pas arrêter de fumer »
- 2 « je pense que je devrais arrêter de fumer, mais je ne le souhaite pas vraiment »
- 3 « je veux arrêter de fumer, mais je n'ai pas réfléchi au moment où je le ferai »
- 4 « je veux réellement arrêter de fumer, mais je ne sais pas quand je le ferai »
- 5 « je veux arrêter de fumer et souhaite le faire bientôt »
- 6 « je veux réellement arrêter de fumer, et j'envisage de le faire au cours du trimestre à venir »
- 7 « je veux réellement arrêter de fumer, et j'envisage de le faire dans le mois qui vient »

37 - Si vous décidiez aujourd'hui d'arrêter de fumer, quelle confiance auriez-vous dans votre capacité à y parvenir ? Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre situation : (0 signifie : "Aucune confiance" et 10 signifie "Totale confiance").

aucune confiance totale confiance

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

38 - Pourquoi voulez-vous arrêter de fumer ?

« J'aimerais bien arrêter de fumer parce que je voudrais... » _____

39 - Que craignez-vous en arrêtant de fumer ?

« En essayant d'arrêter de fumer, j'ai peur de... » _____

Vos habitudes de vie

40 - Indiquez à quel point vous craignez de prendre du poids si vous arrêtez de fumer :

pas du tout *extrêmement*
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

41 - Indiquez à quel point vous avez confiance en vous pour ne pas prendre du poids si vous arrêtez de fumer :

je n'ai aucune confiance en moi *j'ai totalement confiance en moi*
0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Votre consommation d'alcool

Ce questionnaire concerne votre consommation d'alcool de l'année écoulée et pas seulement celle des dernières semaines. Merci d'entourer le chiffre qui correspond à votre réponse.

Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool ?

- Jamais _____ 0
- 1 fois par mois _____ 1
- 2 à 4 fois par mois _____ 2
- 2 à 3 fois par semaine _____ 3
- 4 fois ou plus par semaine _____ 4

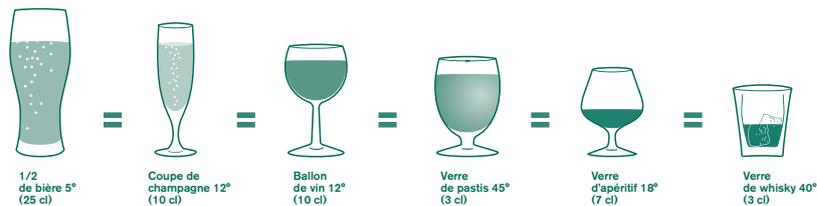
Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ?

- 1 ou 2 _____ 0
- 3 ou 4 _____ 1
- 5 ou 6 _____ 2
- 7 à 9 _____ 3
- 10 ou plus _____ 4

Au cours d'une même occasion, combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou plus ?

- jamais _____ 0
- moins de 1 fois par mois _____ 1
- 1 fois par mois _____ 2
- 1 fois par semaine _____ 3
- chaque jour ou presque _____ 4

42 - Faites le total de vos réponses _____



Consommation de cannabis

43 - Avez-vous fumé du cannabis au cours des 12 derniers mois ? Oui - Non

44 - Si oui, combien de fois en avez-vous fumé au cours des 30 derniers jours ?

- aucune fois 1 ou 2 fois entre 3 et 5 fois entre 6 et 9 fois
 entre 10 et 19 fois entre 20 et 29 fois tous les jours

A quel âge avez-vous commencé ? _____

Si vous consommez d'autres produits ou substances, n'hésitez pas à en parler à votre médecin.

Comment vous sentez-vous ?

Actuellement, rencontrez-vous des difficultés particulières dans votre vie professionnelle ?

Actuellement, rencontrez-vous des difficultés particulières dans votre vie familiale ?

Ce questionnaire a pour but de nous aider à mieux percevoir ce que vous ressentez.

Lisez chaque question et entourez la réponse qui convient le mieux à ce que vous avez ressenti ces derniers jours.

Donnez une réponse rapide : votre réaction immédiate est celle qui correspond le mieux à votre état actuel.

- | | | | |
|---|---|---|---|
| 1 Je me sens tendu(e) ou énervé(e) : | | 9 J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué : | |
| - La plupart du temps | 3 | - Jamais | 0 |
| - Souvent | 2 | - Parfois | 1 |
| - De temps en temps | 1 | - Assez souvent | 2 |
| - Jamais | 0 | - Très souvent | 3 |
| 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois : | | 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence : | |
| - Oui, tout autant | 0 | - Plus du tout | 3 |
| - Pas autant | 1 | - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais | 2 |
| - Un peu seulement | 2 | - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | 1 |
| - Presque plus | 3 | - J'y prête autant d'attention que par le passé | 0 |
| 3 J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver : | | 11 J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place : | |
| - Oui, très nettement | 3 | - Oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| - Oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 | - Un peu | 2 |
| - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas | 1 | - Pas tellement | 1 |
| - Pas du tout | 0 | - Pas du tout | 0 |
| 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses : | | 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses : | |
| - Autant que par le passé | 0 | - Autant qu'avant | 0 |
| - Plus autant qu'avant | 1 | - Un peu moins qu'avant | 1 |
| - Vraiment moins qu'avant | 2 | - Bien moins qu'avant | 2 |
| - Plus du tout | 3 | - Presque jamais | 3 |
| 5 Je me fais du souci : | | 13 J'éprouve des sensations soudaines de panique : | |
| - Très souvent | 3 | - Vraiment très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 | - Assez souvent | 2 |
| - Occasionnellement | 1 | - Pas très souvent | 1 |
| - Très occasionnellement | 0 | - Jamais | 0 |
| 6. Je suis de bonne humeur : | | 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision : | |
| - Jamais | 3 | - Souvent | 0 |
| - Rarement | 2 | - Parfois | 1 |
| - Assez souvent | 1 | - Rarement | 2 |
| - La plupart du temps | 0 | - Très rarement | 3 |
| 7 Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) : | | | |
| - Oui, quoi qu'il arrive | 0 | | |
| - Oui, en général | 1 | | |
| - Rarement | 2 | | |
| - Jamais | 3 | | |
| 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti : | | | |
| - Presque toujours | 3 | | |
| - Très souvent | 2 | | |
| - Parfois | 1 | | |
| - Jamais | 0 | | |

45 - Additionnez les points des réponses **1, 3, 5, 7, 9, 11, 13** : Total A =

46 - Additionnez les points des réponses 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D =

La place du tabac dans votre budget

La dépendance tabagique conduit à accorder une place importante au tabac dans votre budget. Les questions suivantes ont pour objectifs de vous aider à faire le point sur ce que vous dépensez pour le tabac et d'envisager les économies réalisées en arrêtant de fumer.

Les questions 49 à 59 vous permettent d'examiner votre situation actuelle et d'imaginer comment elle pourrait s'améliorer avec l'arrêt du tabac.

47 - Quelle somme d'argent consacrez-vous au tabac chaque semaine ? _____

48 - Dans quelle tranche se situe la somme totale de vos revenus mensuels nets (y compris les aides sociales) ?

- Moins de 1000 € Entre 1001 et 2000 € Entre 2001 et 3000 €
 entre 3001 et 4000 € plus de 4000 €

Pensez-y L'Assurance Maladie vous accompagne dans l'arrêt du tabac. Elle prend en charge, sur prescription médicale établie par un médecin ou une sage-femme, les traitements par substituts nicotiniques à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire. Pour les femmes enceintes, les jeunes de 20 à 30 ans, les bénéficiaires de la CMU complémentaire et les patients en ALD cancer, ce montant est de 150 €

49 - Rencontrez-vous parfois un travailleur social ? Oui - Non

50 - Bénéficiez-vous d'une assurance maladie complémentaire ? Oui - Non

51 - Vivez-vous en couple ? Oui - Non

52 - Êtes-vous propriétaire de votre logement ? Oui - Non

53 - Y a-t-il des périodes dans le mois où vous rencontrez de réelles difficultés financières à faire face à vos besoins (alimentation, loyer, EDF...) ? Oui - Non

54 - Vous est-il arrivé de faire du sport au cours des 12 derniers mois ? Oui - Non

55 - Êtes-vous allé(e) au spectacle au cours des 12 derniers mois ? Oui - Non

56 - Êtes-vous parti(e) en vacances au cours des 12 derniers mois ? Oui - Non

57 - Au cours des 6 derniers mois, avez-vous eu des contacts avec des membres de votre famille autres que vos parents ou vos enfants ? Oui - Non

En cas de difficultés, y a-t-il des personnes dans votre entourage sur qui vous pouvez compter

58 - pour vous héberger quelques jours ? Oui - Non

59 - pour vous apporter une aide matérielle ? Oui - Non

Les questions 49 à 59 font partie du questionnaire EPICES, mis au point dans les centres d'examen de santé afin d'évaluer votre situation sociale.

Les renseignements recueillis dans ce document seront traités ultérieurement de manière anonyme par l'équipe CDTnet, dans le cadre d'un recueil national. L'équipe CDTnet a pour objectif d'améliorer la prise en charge de toute personne souhaitant arrêter de fumer.

<https://cdtnet.spim.jussieu.fr>

Dans quelques mois, vous êtes susceptible de recevoir une lettre, un mail ou un appel téléphonique afin de savoir si vous êtes encore fumeur ou non. Ces informations sont importantes car il s'agit pour nous d'apprécier l'aide qui a pu vous être apportée.

Merci d'avance de répondre à cette lettre ou cet appel téléphonique.

Si vous préférez être contacté à ce sujet par mail, merci de nous indiquer votre adresse e-mail : _____@_____

Si vous ne souhaitez pas être recontacté à ce sujet, cochez la case suivante

Cette page sera remplie par le médecin, merci de ne rien inscrire.

Bilan lors de la consultation initiale

Date :
jour mois année

60 - Consommation moyenne quotidienne de tabac : _____

61 - CO expiré : ppm

62 - Nombre de cigarettes depuis le lever :

63 - Temps écoulé depuis la dernière cigarette : _____ minutes/heures/jours

64 - Observations :

Conclusions :

65 - Une date d'arrêt a-t-elle été fixée avec le fumeur ? Oui - Non

66 - Démarche de réduction de consommation

- Sans traitement dans un premier temps
 Avec un traitement prescrit (détail ci-dessous)

67 - Traitement prescrit

- Traitement de substitution nicotinique : Oui - Non
 lequel : Dispositif transdermique - ou patch : dose par 16 h ou 24 h _____
 Gommes 2 mg 4 mg Comprimés à sucer 1 mg 1,5 mg 2 mg 2,5 mg 4 mg
 Spray buccal Inhaleurs Comprimés sublinguaux (microtab 2 mg)
- Autre traitement pharmacologique d'aide au sevrage tabagique :
 Bupropion (Zyban®) Varenicline (Champix®)
- Techniques comportementales : Oui - Non
- Orientation vers un psychologue ou un psychiatre : Oui - Non
- Prise en charge diététique : Oui - Non
- Autre : _____

Annexe 2 : Test de Fagerström

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Test de Fagerström en six questions

1. Le matin, combien de temps après être réveillé(e), fumez-vous votre première cigarette ?
 - a. Dans les 5 minutes 3
 - b. 6 - 30 minutes 2
 - c. 31 - 60 minutes 1
 - d. Plus de 60 minutes 0
2. Trouvez-vous qu'il est difficile de vous abstenir de fumer dans les endroits où c'est interdit ? (ex. : cinémas, bibliothèques)
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
3. À quelle cigarette renonceriez-vous le plus difficilement ?
 - a. À la première de la journée 1
 - b. À une autre 0
4. Combien de cigarettes fumez-vous par jour, en moyenne ?
 - a. 10 ou moins 0
 - b. 11 à 20 1
 - c. 21 à 30 2
 - d. 31 ou plus 3
5. Fumez-vous à intervalles plus rapprochés durant les premières heures de la matinée que durant le reste de la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0
6. Fumez-vous lorsque vous êtes malade au point de devoir rester au lit presque toute la journée ?
 - a. Oui 1
 - b. Non 0

Interprétation selon les auteurs :

- entre 0 et 2 : pas de dépendance ;
- entre 3 et 4 : dépendance faible ;
- entre 5 et 6 : dépendance moyenne ;
- entre 7 et 10 : dépendance forte ou très forte.

Références : Heatherton *et coll.*, 1991, Fagerström 2012.

Source : Haute Autorité de Santé, Service des bonnes pratiques professionnelles, 2014.

Outil associé à la recommandation de bonne pratique « Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence »

Test de Fagerström simplifié en deux questions

1. Combien de cigarettes fumez-vous par jour ?

10 ou moins	0
11 à 20	1
21 à 30	2
31 ou plus	3
2. Dans quel délai après le réveil fumez-vous votre première cigarette ?

Moins de 5 minutes	3
6 à 30 minutes	2
31 à 60 minutes	1
Après plus d'1 heure	0

Interprétation selon les auteurs :

- 0-1 : pas de dépendance ;
- 2-3 : dépendance modérée ;
- 4-5-6 : dépendance forte.

Source : Haute Autorité de Santé, Service des bonnes pratiques professionnelles, 2014.

Annexe 3 : Questionnaire rempli par les patientes lors des bilans de suivi chez les infirmières du service de consultation

ETUDE FERTICO

(Une fiche par patiente)

NOM

PRENOM

DATE DE NAISSANCE

DATE ET HEURE

Ppm du jour

Questionnaire

- **Avez-vous arrêté de fumer ?**,

- **si oui** depuis quand ?

- **si non** :

- combien de cigarettes par jour ?

- heure de la dernière cigarette ?

- roulées ou manufacturées ?

- cannabis ?

-**Prenez-vous des substituts nicotiques ?** (patches, gommes à mâcher)

-**Si non pourquoi ?**

-**utilisez-vous la cigarette électronique ?**

avec ou sans nicotine ?

AUTEUR : Nom : ARRIVE-GIRARD

Prénom : Juliette

Date de Soutenance : Jeudi 9 juin 2016

Titre de la Thèse : Impact du tabac sur l'Hormone Anti-Müllérienne :
étude préliminaire sur 53 patientes

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Médecine de la Reproduction

DES + spécialité : Gynécologie Médicale

Mots-clés : tabac, AMH, infertilité, sevrage tabagique, AMP, mesure de monoxyde de carbone expiré

Résumé :

Contexte : La lutte contre le tabagisme féminin est une priorité dans le suivi gynécologique, particulièrement pendant la grossesse mais aussi en médecine de la reproduction, où de nombreuses études ont démontré les conséquences néfastes du tabac sur la fertilité. Concernant l'impact direct du tabac sur l'Hormone Anti-Müllérienne (AMH), les données sont contradictoires et il n'existe actuellement pas de consensus sur la prise en charge des patientes fumeuses en Aide Médicale à la Procréation (AMP).

Méthode : Etude prospective unicentrique sur 53 patientes fumeuses consultant en AMP entre avril 2015 et février 2016. Comparaison du bilan de réserve ovarienne avec un groupe contrôle de 94 patientes non fumeuses. Puis, suivi des dosages d'AMH des patientes fumeuses en cours de sevrage sur une période de 1 à 9 mois, avec évaluation de l'efficacité de la prise en charge tabacologique associée.

Résultats : Les taux d'AMH initiaux n'étaient pas différents entre les patientes fumeuses et contrôles (25 pmol/L [5-90,9] vs 30,5 pmol/L [11-70,5] ; $p=0,063$). Cependant une corrélation négative était bien retrouvée entre l'AMH et le tabac en nombre de cigarettes fumées par jour ($r=-0,208$; $p=0,011$). Il n'était pas retrouvé de modification significative des taux d'AMH chez les patientes fumeuses qui avaient arrêté ou diminué leur consommation tabagique ($p=0,195$), sur un suivi de 1 à 9 mois. La consultation en tabacologie permettait une diminution efficace du tabagisme chez nos patientes puisque 44% étaient sevrées et 45% avaient diminué, en moyenne de moitié leur consommation tabagique (53%). La mesure du monoxyde de carbone (CO) expiré était une méthode fiable pour dépister et suivre les patientes fumeuses car elle était hautement corrélée au nombre de cigarettes fumées par jour ($r=0,573$; $p<0,001$). Les substituts nicotiques étaient efficaces dans l'arrêt du tabac puisqu'ils ont permis un sevrage dans 73% des cas, contre 22% sans substituts ($p<0,0001$). Enfin, le nombre de patientes incluses dans l'étude ne nous permettait pas de conclure sur les issues de stimulation.

Conclusion : Le tabac a un impact négatif sur l'AMH et ce de manière dose-dépendante. L'aide spécialisée à l'arrêt du tabac paraît utile avant toute prise en charge en AMP. Cependant, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence une modification de l'AMH avec l'arrêt ou la diminution du tabac sur un suivi rapproché de moins de 1 an.

Composition du Jury : Président : Monsieur le Professeur DEWAILLY Didier

Asseseurs : Madame le Docteur LEROY-MARTIN Brigitte, Madame le Docteur VANNIMENUS Corinne, Madame le Docteur PETIT Emmanuelle

Directeur : Madame le Professeur CATTEAU-JONARD Sophie