



HAL
open science

Impact du tabagisme de la femme sur le taux de naissances vivantes après transfert d'embryon congelé

Camille Redon

► **To cite this version:**

Camille Redon. Impact du tabagisme de la femme sur le taux de naissances vivantes après transfert d'embryon congelé. Médecine humaine et pathologie. 2022. dumas-03721323

HAL Id: dumas-03721323

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03721323>

Submitted on 12 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

IMPORTANT : OBLIGATIONS DE LA PERSONNE CONSULTANT CE DOCUMENT

Conformément au *Code de la propriété intellectuelle*, nous rappelons que le document est destiné à un **usage strictement personnel**. Les "analyses et les courtes citations justifiées par le caractère critique, polémique, pédagogique, scientifique ou d'information" sont autorisées sous réserve de mentionner les noms de l'auteur et de la source (article L. 122-4 du *Code de la propriété intellectuelle*). Toute autre représentation ou reproduction intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur ou de ses ayants droit, est illicite.

De ce fait, nous vous rappelons notamment que, **sauf accord explicite** de l'auteur de la thèse ou du mémoire, **vous n'êtes pas autorisé** à rediffuser ce document sous quelque forme que ce soit (impression papier, transfert par voie électronique, ou autre). Tout contrevenant s'expose aux peines prévues par la loi.

NANTES UNIVERSITÉ

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2022

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Gynécologie Médicale

par

Camille REDON

Née le 17/05/1989 à Saint Briec

Présentée et soutenue publiquement le 19 Mai 2022

**Impact du tabagisme de la femme sur le taux de naissances vivantes après
transfert d'embryon congelé.**

Président : Monsieur le Professeur Paul BARRIERE

Directeur de thèse : Madame le Docteur Tiphaine LEFEBVRE

Table des matières

Liste des abréviations	2
I) Introduction	3
1) Généralités	3
2) Cryoconservation embryonnaire et le transfert d'embryon congelé	4
3) Le tabagisme : un enjeu de santé publique	5
3.1) Tabac et grossesse	5
3.2) Tabac et fertilité spontanée	6
3.3) Tabac et l'Assistance Médicale à la procréation	7
II) Matériels et Méthodes	8
1. Population étudiée	8
2. Protocole du transfert d'embryons congelés	8
3. Vitrification des blastocystes, décongélation et transfert d'embryons	9
4. Analyses statistiques	11
III) Résultats	13
1) Flow chart	13
2) Caractéristiques démographiques	14
3) Caractéristiques des cycles	15
4) Issues des cycles	15
5) Corrélation des issues avec le statut tabagique des patientes	16
5.1) Modèle 1	16
5.2) Modèle 2	17
5.3) Modèle 3	19
5.4) Modèle 4	20
IV) Discussion	22
V) Conclusion	26
Bibliographie	27

Liste des abréviations

AMH	Hormone Anti-Müllerienne
AMP	Assistance Médicale à la Procréation
CNIL	Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés
DO	Don d'Ovocytes
DPI	Diagnostic Pré Implantatoire
FC	Fausse Couche
FIV	Fécondation In Vitro
GEE	Generalized Estimating Equation
GEU	Grossesse Extra Utérine
IC	Intervalle de Confiance
ICSI	intra-cytoplasmic sperm injection
IMC	Indice de Masse Corporelle
MCI	Masse Cellulaire Interne
OR	Odds Ratio
SHO	Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne
TE	Trophoectoderme
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
TEC	Transfert d'Embryon Congelé
TEF	Transfert d'Embryon Frais

I) Introduction

1) Généralités

L'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) regroupe l'ensemble des techniques et traitements médicaux destinés à favoriser les chances de grossesse lorsqu'il existe des soucis de fertilité au sein d'un couple. L'infertilité, définie par l'absence de grossesse malgré des rapports sexuels réguliers, non protégés pendant une période d'au moins un an, est fréquente : elle concerne un couple sur sept environ (1). Elle peut être d'origine féminine (dysovulation, causes tubaires, utérines, cervicales ou troubles sexologiques), ou d'origine masculine (altération quantitative ou qualitative des spermatozoïdes, troubles sexologiques) ou bien mixte. Malgré les bilans réalisés, elle reste inexplicée dans 25% des cas (2). Pour venir en aide à ces couples, différentes techniques d'AMP sont envisageables comme les inséminations intra utérines, ou la Fécondation In vitro (FIV) conventionnelle ou avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes (ICSI). Les solutions proposées dépendent entre autre de l'âge maternel, de la réserve ovarienne, de l'état tubaire ou de l'existence d'autres pathologies pelviennes, mais également des paramètres spermatiques et des antécédents de prise en charge du couple.

La Fécondation in Vitro se déroule en plusieurs étapes successives. La première consiste en une hyperstimulation ovarienne contrôlée grâce à l'injection quotidienne de gonadotrophines exogènes à fortes doses en injections sous cutanées, pendant une dizaine de jours, permettant le développement simultané de plusieurs follicules. La réponse à ce traitement hormonal est monitorée par échographie pelvienne endovaginale et dosages sanguins hormonaux. Pour empêcher un phénomène de pic ovulatoire prématuré secondaire à une hyperoestrogénie provoquée par la stimulation, on utilise des agonistes de la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) ou des antagonistes de la GnRH. Lorsque les follicules sont arrivés à maturation, l'ovulation est déclenchée à l'aide d'HCG exogène et suivi 36h après de la ponction d'ovocytes. Les critères de déclenchement peuvent varier selon les équipes, on évoque en général le nombre minimum de 3 follicules de plus de 17mm. La ponction est réalisée par voie vaginale sous contrôle échographique, et sous anesthésie locale ou générale en fonction des centres d'AMP. L'étape suivante consiste en la préparation des gamètes au laboratoire : après la ponction, le liquide folliculaire contenant

les complexes cumulo-ovocytaires est transmis au laboratoire. Le sperme quant à lui est recueilli par masturbation au laboratoire et préparé sur place le jour de la ponction, ou dans le cas où les spermatozoïdes auraient été congelés préalablement, les paillettes sont décongelées le jour de la ponction. Deux méthodes peuvent ensuite être utilisées pour la fécondation : la méthode conventionnelle consiste à déposer les spermatozoïdes au contact des ovocytes dans une boîte de culture contenant un milieu nutritif et placée à 37°C. Les spermatozoïdes mobiles viennent alors au contact de l'ovocyte ou un seul d'entre eux le fécondera. En cas d'altération spermatique, est utilisée la méthode de FIV avec ICSI : elle consiste à venir injecter directement dans l'ovocyte un spermatozoïde et ainsi créer la fécondation. Les embryons obtenus sont dans le cas de notre centre, observés jusqu'à j5 (ou j6) c'est à dire le stade de blastocyste et transférés *in utero* à l'aide d'un cathéter fin et souple sous contrôle échographique. Les embryons surnuméraires sont congelés et pourront être transférés ultérieurement lors d'une prochaine tentative.

Le recours à l'AMP ne cesse d'augmenter. Ainsi en 2016, 3,1% des naissances en France ont eu lieu grâce à ces techniques. Parmi ces nouveaux-nés, 25,7% soit 6 774 enfants sont issus d'un TEC (transfert d'embryon congelé). Avec l'amélioration des techniques de cryopréservation et la vitrification, la prévalence des TEC est en constante augmentation ces dernières années (3,4).

2) Cryoconservation embryonnaire et le transfert d'embryon congelé

Afin de palier au problème d'embryons surnuméraires obtenus après un cycle de FIV+/-ICSI, des techniques de cryoconservation d'embryons humains se sont développées. L'amélioration des techniques de vitrification embryonnaire et la meilleure survie des embryons après réchauffement permettent actuellement de réaliser plusieurs cycles de transferts d'embryons à partir d'un seul cycle de stimulation ovarienne, augmentant ainsi les chances de grossesse par cycle de stimulation. Il existe d'autres avantages à la vitrification embryonnaire comme favoriser le transfert d'embryon unique et ainsi limiter le risque de grossesses multiples plus à risque de complications obstétricales (5).

Cette technique permet également de différer le transfert d'embryon quand celui-ci n'est pas possible en frais pour des raisons médicales telles que la découverte en cours de traitement d'une pathologie endométriale (polype, myome intracavitaire), d'une élévation de progestéronémie ou d'un Syndrome d'Hyperstimulation Ovarienne (SHO). L'ensemble de la cohorte est alors vitrifié : c'est la technique du Freeze all. Le SHO est une complication

iatrogénique de la stimulation multi-folliculaire réalisée en vue d'une FIV. Il s'agit d'une maladie systémique, où il existe une augmentation de la perméabilité vasculaire à l'origine d'échanges hydriques entre l'espace intravasculaire et des troisièmes secteurs (cavités péritonéales et thoracique), à l'origine d'une hémococoncentration pouvant dans les cas les plus graves être à l'origine de syndrome de détresse respiratoire aigüe ou de thromboses (6). Ce phénomène étant en cas de grossesse auto-entretenu par la sécrétion endogène d'HCG, les équipes d'AMP réalisent un Freeze-all, pour réaliser un TEC ultérieurement une fois la patiente rétablie, ce qui de fait augmente le recours à la vitrification embryonnaire (7).

Selon l'ESHRE (European Society Reproduction and Embryology) le nombre de TEC a augmenté de manière exponentielle pour atteindre en 2016, 30,5%, soit une augmentation de 1,3% par rapport à l'année précédente. Environ la moitié de tous les cycles européens étudiés sur cette période étaient des TEC. Aux USA la situation était encore plus parlante, le CDC (Centers for Disease Control and prevention) décrivait une augmentation passant de quasiment aucun TEC en 2007 à 65 840 en 2016, représentant 25% de tous les cycles de FIV±ICSI aux USA (4). La littérature n'a pas montré de différence significative concernant le taux de naissances vivantes après transfert embryonnaire frais (TEF) ou TEC (8).

Certains paramètres pourraient influencer les chances de grossesses issues d'une FIV±ICSI. Parmi eux, certains sont modifiables comme l'activité physique, la consommation de café, d'alcool ou encore de tabac (9). Étudier leur impact est essentiel pour sensibiliser au mieux les couples en projet de conception et ainsi maximiser leurs chances de conception.

3) Le tabagisme : un enjeu de santé publique

La consommation de tabac est un problème de santé publique, il s'agit d'une des causes majeures de mortalité prématurée (par cancer ou accidents cardio-vasculaires). En France, le tabagisme est la première cause de mortalité évitable, avec plus de 75000 décès estimés en 2015 (10). C'est également un des facteurs de risque principal de survenue de diabète, maladies cardiovasculaires et maladies chroniques respiratoires.

3.1) Tabac et grossesse

L'effet néfaste de la cigarette au niveau obstétrical est bien établi. Il a été démontré que les femmes fumant pendant la grossesse s'exposaient à un risque accru de grossesse

extra-utérines (GEU) risque multiplié par 15, et de fausses couches (risque multiplié par 2) (11). Cette augmentation de risque s'explique par une altération de l'implantation embryonnaire dont les mécanismes impliqués sont complexes. Il s'agirait notamment d'un défaut de maturation de l'endomètre, et d'une altération de l'angiogenèse physiologique entraînant une perturbation de l'invasion trophoblastique et du développement placentaire (12). Le tabac serait également à l'origine d'un risque accru de vaginose favorisant la survenue de fausses couches (13). Fumer pendant la grossesse est également un facteur de risque de placenta praevia (implantation du placenta dans la partie basse de l'utérus, au-dessus de l'ouverture du col plutôt que dans la partie haute de l'utérus, pouvant être à l'origine de saignements au cours de la grossesse conduisant à des naissances prématurées (14,15), de retards de croissance in utero (induisant de faibles poids de naissance), de prématurité par rupture prématurée des membranes, d'hématome rétroplacentaire (14) et d'une augmentation de la mortalité infantile et périnatale (11). Enfin, la consommation de plus de 10 cigarettes par jour pendant la grossesse engendrerait chez l'homme ayant été exposé in utero une diminution de la qualité spermatique à l'âge adulte, et donc une diminution de la fertilité spontanée (13).

3.2) Tabac et fertilité spontanée

La fumée de cigarette contient environ 4000 substances chimiques, dont plusieurs présentent des effets toxiques, notamment des propriétés mutagènes et cancérigènes. Les substances toxiques présentes dans la fumée de cigarette comprennent des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), tels que le benzoapyrène (BaP), des nitrosamines, des métaux lourds (cadmium), des alcaloïdes (nicotine et son principal métabolite, la cotinine) et des amines aromatiques. En raison des différentes propriétés et cibles de ces composés chimiques, la consommation de tabac semble exercer des effets délétères sur l'ensemble du système reproducteur de la femme (16). Il a été montré que la fumée de cigarette pouvait chez les femmes exposées présenter un effet délétère sur la stéroïdogénèse (16,17) la folliculogénèse (16,18), mais également l'implantation embryonnaire (19). Les effets toxiques de la fumée de cigarette sur la fonction des trompes (diminution de la motilité) et de l'endomètre (16,20) ont également été documentés.

En ce qui concerne la fertilité spontanée, les fumeuses sont deux fois plus nombreuses que les non fumeuses à souffrir d'infertilité (à noter une réversibilité de cet effet après arrêt

de la consommation de tabac), avec un délai moyen de conception deux fois plus long chez les femmes fumant plus de 15 cigarettes par jour (21). Le tabac induit une diminution de la réserve ovarienne avec une diminution de l'AMH par perte folliculaire plus rapide, à l'origine d'une ménopause plus précoce de 1 à 4 ans chez les fumeuses (22). Chez l'homme la cigarette provoque une altération des paramètres spermatiques par diminution de la densité, de la mobilité, et du nombre de spermatozoïdes. Il a également été démontré que le tabac engendrait une fragmentation de l'ADN spermatique (23) source de trouble de la fertilité.

3.3) Tabac et l'Assistance Médicale à la procréation

De nombreuses études ont analysé l'impact du tabac en FIV±ICSI, et ont retrouvé des résultats contradictoires. En effet plusieurs publications ont conclu qu'une exposition à la fumée de cigarette pourrait altérer les résultats en FIV (19, 20, 22, 24-27). Au contraire d'autres études n'ont pas rapporté cet impact négatif (17, 28-30). La majorité de ces études ont été réalisées sur des TEF. Récemment, l'étude danoise de J.Lyngsø et al a analysé à la fois des TEF et des TEC, mais aucune étude à ce jour ne s'est intéressée spécifiquement à l'impact du tabac sur les résultats en FIV spécifiquement après TEC. Pourtant comme nous l'avons vu précédemment leur nombre est en pleine expansion et représente l'avenir de l'AMP.

La majorité des patientes engagées dans un protocole d'AMP est disposée à modifier son style de vie dans le but de maximiser ses chances de grossesse. Il est donc fondamental d'approfondir les connaissances sur les facteurs pronostiques et d'informer les couples pour qu'ils soient conscients des changements possibles à opérer pour optimiser leur prise en charge.

L'objectif de cette étude était donc de déterminer l'effet du tabagisme de la femme sur les taux de naissances vivantes après transfert de blastocystes congelés.

II) Matériels et Méthodes

Cette étude de cohorte rétrospective a été menée du 1^{er} janvier 2012 au 1^{er} mars 2020, dans le service de Médecine de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes, où tous les cycles consécutifs de transferts de blastocystes autologues congelés ont été inclus. L'ensemble des données a été collectée de manière anonyme à partir de la base de données locale Medifirst déclarée à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

1. Population étudiée

Ont été incluses l'ensemble des femmes bénéficiant d'un ou plusieurs cycles artificiels de transferts autologues de blastocystes congelés, obtenus après un protocole de FIV avec ou sans ICSI, dont l'âge au moment de la congélation était compris entre 18 et 43 ans.

Ont été exclus de cette étude : les cycles de dons d'ovocytes, les TEC réalisés lors de cycles naturels ou stimulés, les transferts réalisés à J2 ou J3, les cycles annulés avant le transfert, les cycles de Diagnostic Pré-implantatoire. Les patientes présentant des facteurs de risques évidents de fausses couches récurrentes tels que des facteurs génétiques, des anomalies utérines (synéchies, malformations utérines congénitales ou syndrome du diéthylstilbestrol induit) ou un syndrome des antiphospholipides ont également été exclues.

2. Protocole du transfert d'embryons congelés

Tous les transferts ont été effectués au décours d'un cycle artificiel obtenu par traitement hormonal de substitution. Les patientes ont bénéficié initialement d'une substitution oestrogénique soit par voie orale (6mg par jour en 3 prises), soit par voie percutanée (2 patchs de 75µg tous les 3 jours). Une échographie pelvienne a été réalisée par voie endovaginale entre le 12^e et le 14^e jour de traitement. Une mesure d'endomètre excédant 6 mm d'épaisseur ainsi qu'un aspect en triple feuillet permettaient de programmer le transfert de blastocyste. Associée au traitement oestrogénique, la progestérone vaginale micronisée (400mg par jour) était débutée 6 jours avant le transfert. Les doses étaient ensuite augmentées après le transfert à savoir 8 mg par jour d'oestrogènes (ou 3 patchs tous les 3 jours) et 800mg par jour de progestérone micronisée. Un dosage des BetaHCG était réalisé 11 jours après le transfert. En cas de résultat positif, une échographie était réalisée à 8 semaines d'aménorrhées, et le

traitement hormonal de substitution poursuivi jusqu'à l'échographie du 1^{er} trimestre (soit environ 12 semaines d'aménorrhées).

Les 1^{ères} étapes permettaient de mettre en évidence l'existence d'une grossesse biologique : suite à l'implantation de l'embryon dans l'endomètre, les betaHCG sanguins devenaient positifs. Si le développement embryonnaire se produisait correctement, les betaHCG continuaient leur croissance et l'échographie réalisée aux alentours de 8 semaines d'aménorrhée permettait de mettre en évidence une grossesse clinique : c'est à dire la présence d'un ou plusieurs embryons avec une activité cardiaque. Si la grossesse se poursuivait correctement elle aboutissait à une naissance vivante.

3. Vitrification des blastocystes, décongélation et transfert d'embryons

La majorité des blastocystes de bonne qualité (MEDIUM) ou de qualité supérieure (TOP) selon la classification Gardner et Schoolcraft (basée sur un score alphanumérique déterminé au 5^e jour de culture) (*figure 1*) (31) ont été congelés en utilisant le kit VitBlast® (Vitrolife®, Goteborg, Suède) selon les instructions du fabricant, préférentiellement au 5^e jour de développement (et plus rarement au 6^e jour). C'est-à-dire les Blastocystes ≥B2 au jour 5 avec le trophoctoderme A ou B, et ≥B4BB au jour 6. Des blastocystes de très faible qualité (BAD) ont également été congelés (blastocyste expansé avec trophoctoderme et / ou masse cellulaire interne de classe C).

La décongélation a été réalisée avec le kit WarmBlast® (Vitrolife®) selon les instructions du fabricant 18 heures avant le transfert pour les embryons congelés au jour 5 et 3 heures avant le transfert pour les embryons congelés au jour 6. Un ou deux blastocystes étaient transférés. La détermination du nombre d'embryons transféré était d'abord basée sur les antécédents de grossesse : avec de manière systématique un transfert unique de blastocyste chez les femmes ayant déjà accouché. Le rang du cycle de FIV et / ou le nombre de blastocystes précédemment transférés, et les antécédents médicaux ont également été pris en compte. Enfin, l'âge de la femme a également été intégré dans le processus de prise de décision, le transfert d'un seul blastocyste étant fortement conseillé chez les femmes de moins de 35 ans. Ceci dans le but de diminuer le nombre de grossesse gémellaires, source de complications obstétricales.

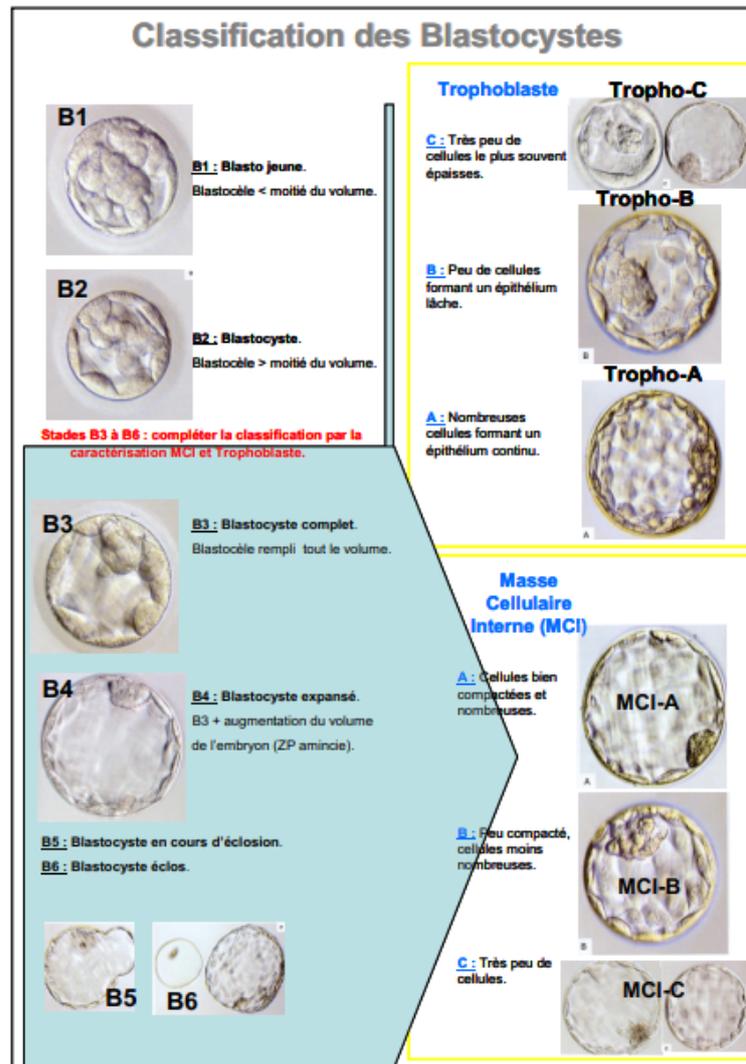


Figure 1 : Classification des blastocystes selon Gardner et Schoolcraft 1999 (31)

Le blastocyste est noté par un chiffre de 1 à 6, selon le volume de son blastocèle et son stade de développement :

- B1 : la cavité liquidienne (blastocèle) représente moins de 50% de la surface de l'embryon
- B2 : le blastocèle représente plus de 50% de la surface de l'embryon
- B3 : blastocyste complet
- B4 : blastocyste expansé = B3 + augmentation du volume de l'embryon, la zone pellucide s'amincit
- B5 : blastocyste en éclosion, le trophoctoderme commence à sortir de la zone pellucide
- B6 : blastocyste éclos, il est complètement en dehors de la zone pellucide

Pour les blastocystes avec un stade \geq B3, la MCI et le TE sont évalués. La MCI est caractérisée par une lettre : A, B ou C selon le nombre et l'aspect de ses cellules :

- A : aspect compact, composée de nombreuses cellules et bien individualisée.
- B : aspect moins organisé, avec moins de cellules.
- C : aspect peu visible et formée de peu de cellules.

Le TE est lui aussi caractérisé par une lettre : A, B ou C selon le nombre et l'aspect de ses cellules.

- A : cellules nombreuses et formant un épithélium festonné continu
- B : cellules peu nombreuses, formant un épithélium lâche
- C : cellules très peu nombreuses, le plus souvent épaisses.

4. Analyses statistiques

Cette étude visait à étudier l'effet du statut tabagique de la patiente sur les différentes étapes impliquées dans un parcours d'AMP avec Transfert d'Embryon Congelé. Pour l'analyse des données, les femmes ont été classées en deux groupes en fonction de leur statut tabagique à savoir « tabagisme actif » ou « non fumeuse ». L'analyse principale a été réalisée sur l'échantillon complet, et visait à étudier le lien entre le tabagisme et le taux de naissance vivante après Transfert de Blastocystes Congelés.

Lors de l'analyse des résultats, le nombre de patientes a été pris en compte comme un « cluster », c'est à dire que l'on a considéré non plus le nombre de femmes, mais le nombre de cycles. Le fait que plusieurs cycles aient pu être observés chez une même patiente (puisque une femme pouvait avoir recours à plusieurs cycles de TEC), et donc que les issues de ces cycles soient corrélées, a été pris en compte en incorporant un niveau « patiente » dans la modélisation. L'unité d'analyse statistique a été le cycle. L'évènement d'intérêt était la naissance vivante

Les variables quantitatives ont été exprimées par leur moyenne, et leur écart-type (SD) et les variables qualitatives par leur effectif (n) et leur pourcentage (%). La comparaison des variables qualitatives a été étudiée par le test du Chi² pour les variables binaires et catégorielles (ou par le test exact de Fisher si les hypothèses n'étaient pas valides). Pour les variables quantitatives, la comparaison a été réalisée par le test de Student pour les variables continues (ou par le test de Kruskal-Wallis si la distribution était non normale). L'analyse principale a été réalisée via la construction d'un modèle logistique GEE (Generalized Estimating Equation, pour prendre en compte le niveau « patiente » dans la structure des données) sur l'échantillon complet, et étudiait le lien entre le tabagisme actif chez la patiente et le taux de naissances vivantes après TEC, exprimé sous la forme d'un rapport de cote (ou Odds Ratio) avec son intervalle de confiance à 95%. Le seuil de significativité a été fixé à $p < 0,05$, en prenant comme hypothèse nulle que l'OR était égal à 1 (c'est à dire par absence d'effet du tabagisme).

Trois autres modèles ont été construits ultérieurement, correspondant aux trois principales étapes du succès de la prise en charge (patientes en début de prise en charge présentant une grossesse biologique, patientes avec une grossesse biologique présentant une

grossesse clinique, patientes ayant une grossesse clinique présentant une naissance vivante), afin d'étudier à quelle étape influent les facteurs de risques identifiés. Les modèles construits étaient également des régressions logistiques GEE. La multiplicité des tests effectués conduisant à une inflation du risque alpha (la répétition à chaque test, du risque d'obtenir un résultat significatif par hasard, augmente le risque global « alpha » de conclure à tort à un effet significatif). Pour pallier à cela, le seuil de significativité statistique a alors été corrigé à 0,017, car 3 sous-échantillons ont été construits à partir de l'échantillon initial.

Le logiciel R Studio version 3.6.2, a été utilisé pour réaliser les analyses statistiques.

III) Résultats

1) Flow chart

Entre janvier 2012 et mars 2020, 397 cycles chez 258 femmes fumeuses et 1537 cycles chez 910 femmes non fumeuses ont été inclus. (Figure 2)

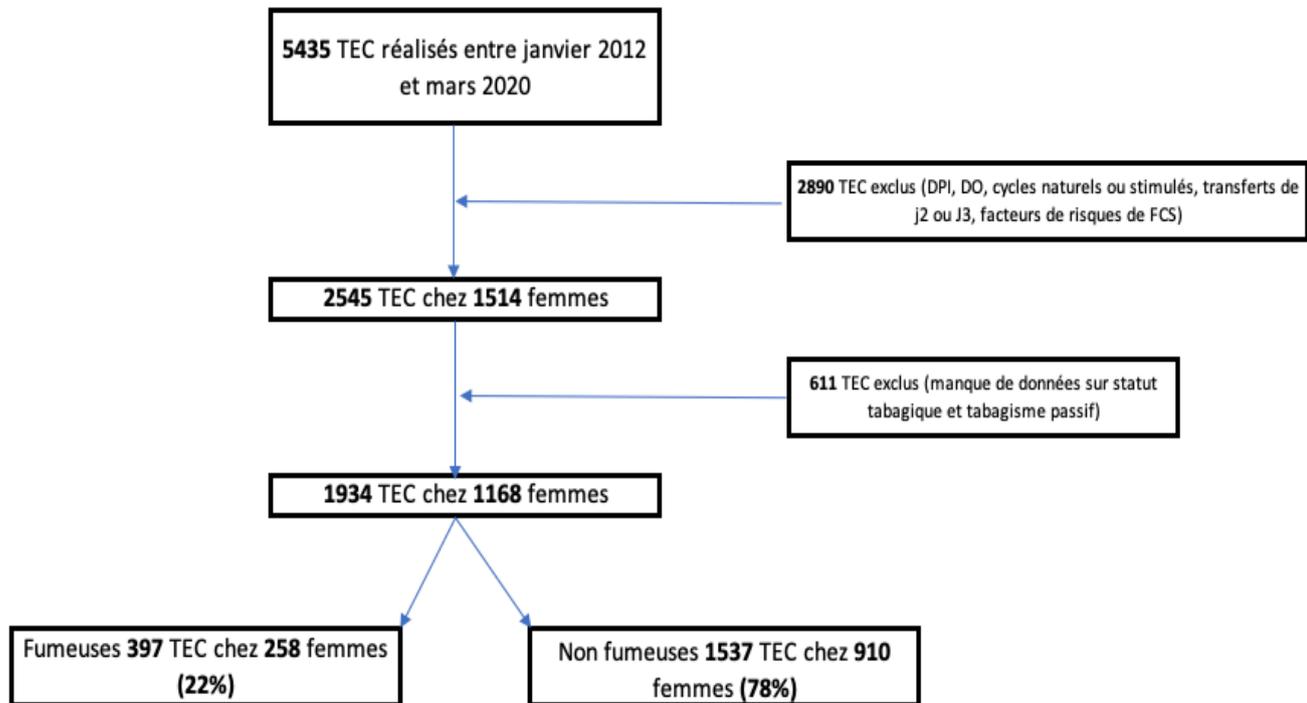


Figure 2: Flow chart

TEC : Transfert d'embryon Congelé
DPI : Diagnostic Pré Implantatoire
DO : Don d'Ovocytes
FCSr Fausse Couche à répétition

2) Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des 2 groupes de la population étudiée sont présentées dans le tableau 1.

Concernant les paramètres féminins : l'âge, l'IMC, la réserve ovarienne, l'étiologie et la durée de l'infertilité étaient comparables dans les 2 groupes. Il y avait plus d'infertilité primaire ou primo secondaire dans le groupe fumeuse ($p = 0.016$). Le conjoint était plus souvent un fumeur actif dans le groupe fumeuses ($p < 0.001$).

Tableau 1 : Caractéristiques démographiques de la population

		Groupe non fumeuses (N=1537 TEC)	Groupe fumeuses (N=397 TEC)	p
Age Femme (an)		33.06 +/- 4.18	32.59 +/- 4.51	0.050
IMC Femme (Kg/m ²)		24.02 +/-5.01	23.61+/-5.13	0.144
Age Homme (an)		35.71 +/- 5.79	34.78 +/- 5.61	0.004
IMC Homme (Kg/m ²)		25.16 +/- 4.02	24.45 +/- 3.77	0.002
Tabac de l'Homme	Avant	232 (15.1)	39 (9.8)	<0.001
	Jamais	885 (57.6)	58 (14.6)	
	Actuel	420 (27.3)	300 (75.6)	
Type d'infertilité	Primaire	506 (32.9)	154 (38.8)	0.016
	Primo-secondaire <3 FCS	181 (11.8)	57 (14.4)	
	Primo-secondaire- >=3 FCS	27 (1.8)	3 (0.8)	
	Secondaire	823 (53.5)	183 (46.1)	
Durée d'infertilité (an)	[5.29 ; 30.7]	387 (25.2)	101 (25.4)	0.888
]30.7 ; 43.2]	405 (26.4)	97 (24.4)	
]43.2 ; 61.6]	376 (24.5)	101 (25.4)	
]61.6 ; 193]	369 (24.0)	98 (24.7)	
Etiologie de l'infertilité	Endométriose	146 (9.5)	32 (8.1)	0.491
	Inexpliquée	293 (19.1)	79 (19.9)	
	Masculine	227 (14.8)	69 (17.4)	
	Mixte	307 (20.0)	70 (17.6)	
	Ovulatoire	450 (29.3)	111 (28.0)	
	Tubaire	114 (7.4)	36 (9.1)	
AMH (ng/mL)]0.20 ; 2.19]	373 (24.3)	111 (28.0)	0.172
]2.19 ; 3.5]	406 (26.4)	102 (25.7)	
]3.5 ; 5.84]	377 (24.5)	79 (19.9)	
]5.84 ; 36.1]	381 (24.8)	105 (26.4)	

Les données sont présentées en moyenne +/- SD, ou n(%), p significatif si <0,05, aucune données manquantes, **AMH** : Hormone anti Mullerienne ; **IMC** : Indice de Masse Corporelle, **Infertilité Primaire** : femme n'ayant jamais obtenu de grossesse, **infertilité Primo-secondaire** : femme ayant obtenu 1 ou plusieurs grossesses mais sans naissance vivante, **FCS** :Fausse-Couche.

3) Caractéristiques des cycles

Les caractéristiques des cycles sont présentées dans le tableau 2. En dehors de l'endomètre qui était plus fin dans le groupe des patientes fumeuses, les caractéristiques des cycles étaient comparables dans les deux groupes.

Tableau 2 : caractéristiques des cycles

		Groupe non fumeuses (N=1537 TEC)	Groupe fumeuses (N=397 TEC)	p
Rang TEC		2.47 +/-1.46	2.31 +/-1.16	0.043
Épaisseur de l'endomètre (mm)		8.26 +/-1.70	7.96 +/-1.76	0.002
Jour du transfert	5	1030 (67.0)	264 (66.5)	0.893
	6	507 (33.0)	133 (33.5)	
Qualité des Blastocystes	BAD	279 (18.2)	70 (17.6)	0.710
	MEDIUM	631 (41.1)	156 (39.3)	
	TOP	627 (40.8)	171 (43.1)	

Les données sont présentées en moyenne +/- SD, ou n(%)

p significatif si <0,05, aucune données manquantes

TEC : Transfert d'Embryon Congelé

4) Issues des cycles

Les issues des cycles sont présentées dans le tableau 3. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les issues de cycles.

Tableau 3 : issues des cycles

	Groupe non fumeuses (N=1537 TEC)	Groupe fumeuses (N=397 TEC)	p
Grossesse biologique	440 (28.6)	114 (28.7)	1.000
Grossesse clinique	395 (25.7)	102 (25.7)	1.000
Naissance vivante	301 (19.6)	78 (19.6)	1.000

Les données sont présentées en moyenne +/- SD, ou n(%)

p significatif si <0,05, aucune données manquantes

5) Corrélation des issues avec le statut tabagique des patientes

Quatre modèles ont été construits pour étudier l'impact du tabac sur les différentes étapes allant du TEC à la naissance vivantes (Figure 3)

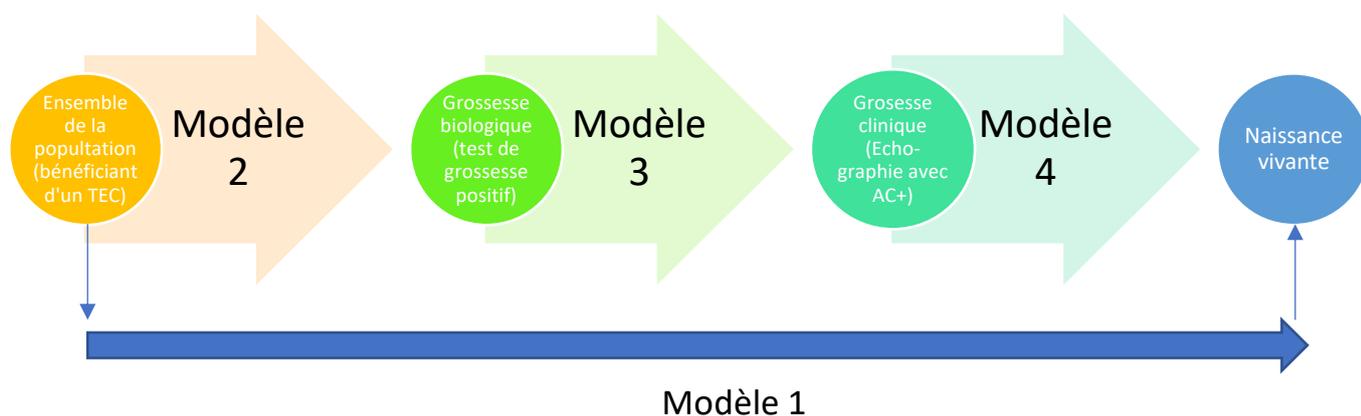


Figure 3 : modèles de régression logistique
(AC : Activité cardiaque)

5.1) Modèle 1

Le modèle 1 (tableau 4) a été réalisé sur l'ensemble de la population et étudiait le nombre de naissances vivantes obtenues après TEC.

Il n'a pas été observé d'influence entre le tabagisme et la probabilité d'obtention d'une naissance vivante chez les femmes bénéficiant d'un TEC, que celui-ci soit actif (OR = 0,97 [0.72-1.31], $p = 0.861$) ou passif (OR=1.07 IC= [0.79 – 1.45], $p=0,649$). En revanche, la probabilité de naissance vivante semblerait liée indépendamment à l'obésité du conjoint (OR=0,62 IC=[0.4-0.96], $p = 0,033$), et à la qualité embryonnaire ; pour les embryons de qualité TOP: (OR = 2,44 IC=[1.58-3.77], $p<0,001$).

Tableau 4 – Régression logistique, Y= Naissances, échantillon complet

Dependent variable = naissance vivante (oui)			
	Odds Ratios	IC	p
Rang_TEC	0.93	0.85 – 1.01	0.085
Age de la patiente	0.97	0.94 – 1.01	0.129
IMC de la patiente	0.99	0.97 – 1.02	0.657
Tabagisme de la patiente			
Absent	Ref	Ref	Ref
Actif	0.97	0.72 – 1.31	0.861
Passif	1.07	0.79 – 1.45	0.649
Age du conjoint	0.99	0.96 – 1.02	0.442
IMC du conjoint			
Normal	Ref	Ref	Ref
Obésité	0.62	0.40 – 0.96	0.033
Surpoids	0.81	0.62 – 1.05	0.112
Durée d'infertilité			
[5.29 ; 30.7]	Ref	Ref	Ref
]30.7 ; 43.2]	0.95	0.69 – 1.30	0.729
]43.2 ; 61.6]	0.83	0.58 – 1.17	0.282
]61.6 ; 193]	1.23	0.89 – 1.71	0.212
Type d'infertilité			
Primaire	Ref	Ref	Ref
Primo -secondaire	0.67	0.43 – 1.04	0.071
Primo-secondaire_FCS	0.79	0.28 – 2.23	0.653
Secondaire	1.20	0.92 – 1.56	0.175
Diagnostic d'infertilité			
Endométriose	Ref	Ref	Ref
Inexpliquée	1.33	0.82 – 2.16	0.243
Masculine	0.91	0.54 – 1.54	0.722
Mixte	1.18	0.73 – 1.93	0.496
Ovulatoire	1.27	0.79 – 2.03	0.325
Tubaire	0.94	0.52 – 1.70	0.830
Endomètre	0.99	0.92 – 1.06	0.760
Jours transferts	0.76	0.56 – 1.05	0.093
Qualité blastocytaire			
BAD	Ref	Ref	Ref
MEDIUM	1.52	0.98 – 2.37	0.063
TOP	2.44	1.58 – 3.77	<0.001

IC : intervalle de confiance, Nombre de TEC = 1934

5.2) Modèle 2

Le modèle 2 (tableau 5) a été réalisé sur l'ensemble de la population et étudiait le nombre de grossesses biologiques obtenues après TEC.

Il n'a pas été observé d'influence d'un tabagisme actif sur la probabilité d'observer une grossesse biologique chez les femmes bénéficiant d'un TEC (OR=0.97 IC=[0.79-1.33], p=0.792). En revanche, la probabilité de grossesse biologique était liée de façon indépendante à la qualité embryonnaire ; pour les embryons de qualité TOP: (OR = 2,45 IC= [1.70-3.52], p<0,001).

Tableau 5 – Régression logistique, Y=Grossesse biologique, échantillon complet

Dependent variable = grossesse biologique (oui)			
	Odds Ratios	IC	P*
Rang_TEC	0.95	0.88 – 1.02	0.153
Age de la patiente	0.98	0.95 – 1.01	0.190
IMC de la patiente	1.01	0.98 – 1.03	0.565
Tabagisme de la patiente			
Absent	Ref	Ref	Ref
Actif	0.97	0.74 – 1.26	0.792
Passif	1.02	0.79 – 1.33	0.864
Age du conjoint	0.98	0.96 – 1.01	0.148
IMC du conjoint			
Normal	Ref	Ref	Ref
Obésité	0.69	0.47 – 1.00	0.051
Surpoids	0.84	0.67 – 1.06	0.144
Durée d'infertilité			
[5.29 ; 30.7]	Ref	Ref	Ref
]30.7 ; 43.2]	0.90	0.68 – 1.19	0.461
]43.2 ; 61.6]	0.98	0.73 – 1.32	0.915
]61.6 ; 193]	1.23	0.92 – 1.64	0.172
Type d'infertilité			
Primaire	Ref	Ref	Ref
Primo -secondaire	1.02	0.72 – 1.44	0.903
Primo-secondaire_FCS	1.39	0.62 – 3.11	0.418
Secondaire	1.33	1.05 – 1.69	0.018
Diagnostic d'infertilité			
Endométriose	Ref	Ref	Ref
Inexpliquée	1.25	0.81 – 1.94	0.307

Masculine	1.16	0.74 – 1.84	0.517
Mixte	1.18	0.77 – 1.81	0.443
Ovulatoire	1.24	0.82 – 1.89	0.311
Tubaire	0.96	0.56 – 1.62	0.869
Endomètre	1.00	0.94 – 1.05	0.886
Jours transferts	0.85	0.64 – 1.12	0.238
Qualité blastocytaire			
BAD	Ref	Ref	Ref
MEDIUM	1.44	1.00 – 2.09	0.053
TOP	2.45	1.70 – 3.52	<0.001

IC : intervalle de confiance, * le seuil de significativité corrigé est de 0,017, Nombre de TEC= 1934

5.3) Modèle 3

Le modèle 3 étudiait le nombre de grossesses cliniques obtenues après une grossesse biologique suite à un TEC. (Tableau 6). Il n'a pas été observé d'effet du tabagisme sur la probabilité d'obtenir une grossesse clinique lorsqu'une grossesse biologique était observée (OR=0.93 IC=[0.47-1.84], p=0.834) En revanche, cette probabilité semblerait liée indépendamment à l'obésité du conjoint (OR =0,29, IC=[0.11-0.75], p=0,011), et l'épaisseur de l'endomètre (OR=0,85 IC=[0.75-0.97], p=0,014).

Tableau 6 - Régression logistique, Y= Grossesse clinique, échantillon de patientes avec grossesse biologique

Dependent variable = grossesse clinique (oui)			
	Odds Ratios	IC	P*
Rang_TEC	0.84	0.70 – 1.02	0.077
Age de la patiente	0.93	0.85 – 1.02	0.144
IMC de la patiente	0.96	0.91 – 1.02	0.163
Tabagisme de la patiente			
Absent	Ref	Ref	Ref
Actif	0.93	0.47 – 1.84	0.834
Passif	1.10	0.54 – 2.23	0.794
Age du conjoint	1.05	0.99 – 1.12	0.117
IMC du conjoint			
Normal	Ref	Ref	Ref
Obésité	0.29	0.11 – 0.75	0.011
Surpoids	0.75	0.41 – 1.37	0.346

Durée d'infertilité			
[5.29 ; 30.7]	Ref	Ref	Ref
]30.7 ; 43.2]	0.96	0.41 – 2.24	0.931
]43.2 ; 61.6]	0.81	0.35 – 1.87	0.621
]61.6 ; 193]	0.93	0.41 – 2.13	0.863
Type d'infertilité			
Primaire	Ref	Ref	ref
Primo -secondaire	0.33	0.13 – 0.83	0.019
Secondaire	0.55	0.25 – 1.21	0.136
Diagnostic d'infertilité			
Endométriose	Ref	Ref	Ref
Inexpliquée	1.88	0.66 – 5.38	0.240
Masculine	0.91	0.31 – 2.64	0.860
Mixte	1.88	0.58 – 6.03	0.290
Ovulatoire	1.18	0.41 – 3.38	0.762
Tubaire	1.16	0.34 – 3.89	0.816
Endomètre	0.85	0.75 – 0.97	0.014
Jours transferts	1.06	0.54 – 2.06	0.866
Qualité blastocytaire			
BAD	Ref	Ref	Ref
MEDIUM	1.85	0.76 – 4.55	0.177
TOP	2.57	1.07 – 6.17	0.034

IC : intervalle de confiance, * le seuil de significativité corrigé est de 0,017, Nombre de TEC= 554

5.4) Modèle 4

Le modèle 4 étudiait le nombre de naissances vivantes obtenu après grossesse clinique suite à un TEC. (Tableau 7). Aucune des variables inclues dans le modèle ne semble indépendamment associée à la probabilité de naissance vivante obtenue chez des patientes chez qui était observée une grossesse clinique suite à un TEC.

Tableau 7 - Régression logistique, Y= Naissance, échantillon de patientes avec grossesse clinique

Dependent variable = grossesse clinique (oui)			
	Odds Ratios	IC	P*
Rang_TEC	1.00	0.85 – 1.18	0.969

Age de la patiente	0.99	0.92 – 1.05	0.670
IMC de la patiente	0.97	0.93 – 1.02	0.267
Tabagisme de la patiente			
Absent	Ref	Ref	Ref
Actif	1.01	0.59 – 1.73	0.977
Passif	1.15	0.64 – 2.05	0.648
Age du conjoint	1.01	0.97 – 1.06	0.657
IMC du conjoint	Ref	Ref	Ref
Normal			
Obésité	0.83	0.37 – 1.88	0.658
Surpoids	0.86	0.52 – 1.42	0.553
Durée d'infertilité			
[5.29 ; 30.7]	Ref	Ref	Ref
]30.7 ; 43.2]	1.26	0.68 – 2.34	0.459
]43.2 ; 61.6]	0.67	0.36 – 1.23	0.200
]61.6 ; 193]	1.11	0.60 – 2.06	0.733
Type d'infertilité			
Primaire	Ref	Ref	Ref
Primo -secondaire	0.45	0.21 – 0.94	0.033
Primo-secondaire_FCS	0.19	0.04 – 0.82	0.026
Secondaire	0.93	0.55 – 1.55	0.768
Diagnostic d'infertilité			
Endométriose	Ref	Ref	Ref
Inexpliquée	0.97	0.39 – 2.44	0.956
Masculine	0.44	0.17 – 1.12	0.087
Mixte	0.75	0.28 – 1.96	0.553
Ovulatoire	0.85	0.34 – 2.13	0.732
Tubaire	0.66	0.21 – 2.05	0.472
Endomètre	1.07	0.94 – 1.23	0.314
Jours transferts	0.71	0.40 – 1.26	0.240
Qualité blastocytaire			
BAD			
MEDIUM	1.00	0.40 – 2.46	0.996
TOP	0.99	0.42 – 2.30	0.977

IC : intervalle de confiance, * le seuil de significativité corrigé est de 0,017, Nombre de TEC= 497

IV) Discussion

Dans cette étude, nous n'avons pas observé de relation significative entre le tabagisme de la femme et le taux de naissance vivante après transfert de blastocyste congelé. Ceci est également le cas pour les différentes étapes que nous avons étudiées via la conception des modèles 1 à 4, c'est à dire que nous n'avons pas noté de différence significative concernant l'obtention de grossesse biologique puis clinique en fonction du statut tabagique de la femme.

Actuellement la majorité des études réalisées sur l'impact du tabac en FIV ont été réalisées après TEF et rapporte des résultats controversés. Les données concernant les TEC sont très restreintes malgré une activité en croissance constante. Notre étude est ainsi originale puisqu'elle s'intéresse spécifiquement aux TEC. L'objectif de la méta-analyses de Waylen et al, réalisée sur 21 études uniquement en TEF, était de comparer les résultats en AMP chez des femmes fumeuses versus non fumeuses. Elle retrouvait un taux significativement plus bas de naissances vivantes par cycle de transfert embryonnaire (OR 0,54, 95% CI 0,30-0,99) en cas de tabagisme. Cette analyse rapportait également un taux significativement plus bas de grossesses cliniques par transfert (OR 0,56, 95% CI 0,43-0,73), et un taux plus élevé de fausses couches (OR 2,65, 95% CI 1,33-5,30). Cependant aucun impact sur le taux d'ovocytes fécondés n'était retrouvé (25). Nos résultats sont en concordance avec ceux d'une étude récente de J.Lyngsø et al, réalisée sur 1708 cycles comportant à la fois des TEF et des TEC (28). A noter toutefois que l'ensemble de ces études a été réalisé après transfert d'embryon à un stade précoce (J2 ou J3), alors que nous nous sommes exclusivement intéressés aux résultats après transfert de blastocyste (J5 ou 6). In vivo l'embryon se développe dans la trompe de Fallope jusqu'au 3^e jour puis migre jusqu'à la cavité utérine où il arrive au stade de blastocyste et pourra s'implanter autour de J6 post fécondation. L'auto-sélection des embryons se fait via l'activation du génome embryonnaire à J3, et permet le passage au stade de blastocyste. Ainsi un transfert au stade de blastocyste permet de maximiser les chances de grossesses versus un transfert à J2 et J3 et par la même occasion de diminuer le nombre de transfert potentiel permettant l'obtention d'une grossesse (32). Cela diminue également le nombre de congélation embryonnaire effectué et l'espace de stockage nécessaire. C'est la stratégie qui a été adoptée au CHU de Nantes.

Les fumeuses actives dans notre étude représentaient moins de 22 % de nos patientes. Le Baromètre Santé retrouve un tabagisme chez 24% des femmes de 18 à 75 ans en France en 2017 (33). De même, d'après l'Enquête nationale périnatale (ENP) de 2016 sur 13 333 femmes françaises, 30% des femmes interrogées au cours de leur séjour en suite de couches déclaraient fumer de manière active avant de début leur grossesse (34). Notre taux de fumeuses actives était donc inférieur à celui de la population générale. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les patientes prises en charge dans un parcours de PMA aient possiblement plus conscience des méfaits du tabac sur leurs chances de grossesse. A noter toutefois qu'il s'agit de taux déclaratifs donc probablement sous-estimés.

Concernant le statut tabagique du conjoint, il existe une différence significative dans nos 2 groupes : la proportion de conjoints fumeurs est plus importante dans le groupe « patiente fumeuse », ce qui était attendu car il est fréquent que les 2 membres du couple soient consommateurs de tabac. Ensuite nous pouvons noter une proportion plus importante d'infertilité primaire ou primo secondaire dans le groupe des patientes fumeuses. Or la littérature semble rapporter une diminution de la fertilité spontanée liée au tabac. En effet, la méta-analyse de Augood et al, portant sur l'association entre infertilité et tabagisme, sur 9 études de cohortes, a démontré qu'il existait un risque d'infertilité multiplié par 1,42 (1,27-1,42) en cas de tabagisme féminin (35). Enfin l'âge et l'IMC des conjoints est différents dans nos 2 groupes mais la différence est minime : 1 an en ce qui concerne l'âge et moins d'un point d'IMC ce qui n'est pas pertinent du point de vue clinique et n'est donc probablement pas à prendre en considération.

Cette étude via le modèle n°2 nous a également permis de dégager des hypothèses secondaires. Ne s'agissant pas de notre critère principal, il n'est pas possible de conclure à ce sujet, mais cela représente des pistes intéressantes d'études futures. Ainsi, la probabilité d'obtenir une grossesse clinique lorsqu'une grossesse biologique était observée, était impactée par l'obésité du conjoint. Le poids à l'instar du tabac est un facteur environnemental modifiable sur lequel les patients peuvent influencer pour améliorer leurs chances de procréation. Notre étude suggère que l'obésité masculine diminuerait les chances de naissances vivantes après TEC. Une revue de la littérature publiée en 2018 et incluant 14000 cycles d'AMP concluait également dans ce sens, en suggérant qu'une augmentation de l'IMC

chez l'Homme était associée à une diminution significative des taux de grossesses cliniques et de naissances vivantes par cycles de FIV+/-ICSI. (36) Au contraire, dans l'étude de Capeloutou et al, publiée la même année, il n'a pas été montré d'impact de l'IMC de l'homme sur les taux de réussite en FIV+/-ICSI avec dons d'ovocytes vitrifiés (37). Les résultats d'études réalisées étant controversés et s'agissant d'un problème de santé publique il serait intéressant de s'intéresser plus spécifiquement à ce sujet dans de futurs travaux.

Le design de notre étude n'avait pas pour objectif de comprendre la physiopathologie d'un éventuel impact du tabac sur les chances de grossesse, mais dans la littérature des arguments ont été apportés et peuvent être discutés.

Les études réalisées en médecine de la reproduction, ont montré que le tabac était responsable d'un clivage plus tardif des embryons engendrant une qualité embryonnaire médiocre chez les fumeuses. Cet impact négatif sur le développement précoce des embryons serait à l'origine de moins bon résultats en FIV (38,39). Comme évoqué précédemment notre étude a porté exclusivement sur du transfert de blastocyste.

De nombreuses études s'accordent sur le fait qu'il existe une relation positive entre la qualité embryonnaire et les taux de grossesses obtenues après FIV (26,40,41). Deux paramètres principaux sont impliqués : la vitesse de clivage et le taux de fragmentation (41). En ce qui concerne les TEC, les embryons de bonne qualité avant congélation ont de meilleures chances de supporter le processus de congélation/décongélation et offrent donc de meilleures chances de grossesse en comparaison aux embryons de moins bonne qualité (42). Les chances de grossesses après transfert d'embryons de bonne qualité semblent être identiques entre TEF et TEC (41). Nous pouvons donc supposer que dans notre étude, les embryons de mauvaise qualité (issus de patientes fumeuses) au stade J2 ne sont pas parvenu jusqu'au stade de blastocyste et explique donc en partie notre absence de différence significative retrouvée.

La cigarette jouerait également un rôle délétère sur la qualité de l'endomètre, paramètre non négligeable pour la nidation embryonnaire, et de fait très important à prendre en compte lors d'un TEC. Certains auteurs ont rapporté des taux d'implantation et de grossesse plus faibles chez les fumeuses subissant des cycles de FIV, alors que la qualité embryonnaire était similaire dans les groupes fumeuses et non fumeuse (24), ce qui suggère que la réceptivité utérine peut être impactée négativement par la consommation de tabac. Cette hypothèse a

été par la suite confirmée dans une analyse de 785 cycles de TEF réalisés après dons d'ovocytes effectués entre 2002 et 2005 en Espagne, et qui montrait que les fumeuses (consommant plus de 10 cigarettes par jour) ayant reçu des ovocytes d'une donneuse non fumeuse avaient des taux de grossesse inférieurs à ceux des receveuses non-fumeuses (aucune différence significative n'a été retrouvée entre les non fumeuses et les receveuses fumant moins de 10 cigarettes par jour). Les embryons étant de qualité similaire dans les deux groupes cela suggère un rôle néfaste du tabac sur l'endomètre (43). Cette altération de la qualité endométriale peut s'expliquer d'une part par une diminution de la concentration plasmatique en œstrogène chez les patientes fumeuses et d'autre part par un effet toxique direct des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques, responsable d'une altération de l'adhésion trophoblastique (45). Plusieurs publications ont en outre montré une diminution significative de l'épaisseur de l'endomètre chez les patientes fumeuses (20,26). La muqueuse utérine joue un rôle majeur dans le processus d'implantation de l'embryon : en première partie de cycle menstruel, l'endomètre s'épaissit afin de permettre la nidation d'un potentiel embryon. Afin d'optimiser les chances de grossesses après TEC ou TEF, de nombreuses études se sont intéressées à l'épaisseur de l'endomètre. D'après le modèle 2 de notre étude, le taux de grossesse après TEC serait corrélé de manière positive à l'épaisseur de l'endomètre. Jusqu'à récemment il était communément admis qu'un endomètre inférieur à 6- 8mm n'était pas de bon pronostic concernant les chances de grossesse après TEC ou TEF (46,47) et que les patientes ayant un endomètre >9mm avaient de meilleures chances de grossesses cliniques et de naissances vivantes (46). Cependant des études plus récentes n'ont pas montré d'association linéaire entre l'épaisseur de l'endomètre et le taux de naissance vivante après TEC ou TEF (48,49). Ces études préconisent plutôt qu'une mesure de l'endomètre (pour laquelle les moyens permettant de l'épaissir sont limités), de s'intéresser à son aspect, à savoir qu'un aspect en triple feuillet (3 lignes hyperéchogènes délimitant 2 zones hypo-échogènes) serait de meilleur pronostic concernant les chances de grossesse. (50,51)

La 1^{ère} force de notre étude était son effectif puisqu'elle a été réalisée sur 1934 cycles de transferts autologues d'embryons congelés. Sa seconde était son homogénéité, obtenue d'une part grâce à sa conception monocentrique, et d'autre part grâce aux protocoles standardisés. En effet, les procédures de cryoconservation et de décongélation suivaient des protocoles prédéfinis. Ainsi la préparation des TEC était homogène, les transferts uniquement

au stade blastocyste et le suivi était effectué par les mêmes professionnels de santé expérimentés. Enfin, nous avons peu de données manquantes.

Notre étude présentait toutefois des limites. La première est l'aspect déclaratif du tabagisme des femmes suivies, pouvant être responsable d'une sous déclaration et donc d'une sous-estimation du nombre de fumeuses. Afin d'obtenir des taux plus représentatifs de la réalité, il serait intéressant d'avoir recours à des analyses de CO expiré afin d'estimer au plus proche de la réalité le nombre de fumeuses ainsi que leur consommation quotidienne, cela permettrait la réalisation d'une étude plus approfondie.

Le tabagisme du conjoint pourrait également avoir un impact sur les résultats en FIV +/- ICSI. Zitzmann et al, rapporte plus d'échec lors de FIV avec ICSI chez les patientes dont le conjoint est fumeur en comparaison à celles dont le conjoint ne fume pas (OR 2,95) (49). Nous l'avons en partie étudié dans notre étude par le biais de la variable tabagisme passif. Cependant, il s'agit de faits déclaratifs également. Enfin le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective, nous exposant un risque de biais de sélection.

V) Conclusion

Notre étude n'a pas mis en évidence d'impact du tabac sur le taux de naissances vivantes obtenues après 1934 transferts de blastocystes congelés. A également été rapporté une absence d'association du tabagisme féminin avec les différentes étapes clés de la FIV à savoir l'obtention d'une grossesse biologique, puis clinique. Cependant le statut tabagique de la patiente et de son conjoint ont été obtenus de manière déclarative pouvant être à l'origine d'une sous-estimation du nombre de fumeuses. Il serait intéressant de poursuivre cette étude en objectivant la consommation de tabac de manière plus fiable, comme par le biais d'une mesure de la cotinurie ou de l'analyse du monoxyde de carbone expiré.

Bibliographie

1. OMS. Infécondité [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/health-systems-governance>
2. Infertilité | Inserm - La science pour la santé [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/infertilite>
3. Agence de la biomédecine - rapport médical et scientifique [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.agencebiomedecine.fr/annexes/bilan2017/donnees/procreation/01amp/synthese.htm>
4. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2014: results generated from European registries by ESHRE: The European IVF-monitoring Consortium (EIM) for the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). *Hum Reprod Oxf Engl*. 1 sept 2018;33(9):1586-601.
5. Kushnir VA, Barad DH, Albertini DF, Darmon SK, Gleicher N. Systematic review of worldwide trends in assisted reproductive technology 2004-2013. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 10 janv 2017;15(1):6.
6. Corbett S, Shmorgun D, Claman P. Prévention du syndrome d'hyperstimulation ovarienne. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC*. déc 2016;38(12S):S512-24.
7. Mizrahi Y, Horowitz E, Farhi J, Raziel A, Weissman A. Ovarian stimulation for freeze-all IVF cycles: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2020;26(1):119-36.
8. Roque M, Haahr T, Geber S, Esteves SC, Humaidan P. Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2019;25(1):2-14.
9. Rossi BV, Bressler LH, Correia KF, Lipskind S, Hornstein MD, Missmer SA. Lifestyle and in vitro fertilization: what do patients believe? *Fertil Res Pract*. 2016;2:11.
10. Bonaldi C, Boussac M, Nguyen-Thanh V. Estimation du nombre de décès attribuables au tabagisme, en France de 2000 à 2015. *Bull Epidémiol Hebd*. 2019;(15):278-84.
11. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril*. sept 2018;110(4):587-92.
12. Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. [Effects of cigarette smoking on embryo implantation and placentation and analysis of factors interfering with cigarette smoke effects (Part II)]. *Gynecol Obstet Fertil*. oct 2011;39(10):567-74.

13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: asrm@asrm.org; Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Sep;110(4):611-618.
14. Shobeiri F, Masoumi SZ, Jenabi E. The association between maternal smoking and placenta abruption: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 18 août 2017;30(16):1963-7.
15. Shobeiri F, Jenabi E. Smoking and placenta previa: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 17 déc 2017;30(24):2985-90.
16. Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2011;17(1):76-95.
17. Shiloh H. The impact of cigarette smoking on zona pellucida thickness of oocytes and embryos prior to transfer into the uterine cavity. *Hum Reprod*. 1 janv 2004;19(1):157-9.
18. Richardson MC, Guo M, Fauser BCJM, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve
18. Richardson MC, Guo M, Fauser BCJM, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2014;20(3):353-69.
19. 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*. janv 2008;16(1):96-102.
20. Heger A, Sator M, Walch K, Pietrowski D. Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. janv 2018;78(1):78-82.
21. Berthiller, J. and A.J. Sasco, [Smoking (active or passive) in relation to fertility, medically assisted procreation and pre- gnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2005. 34 Spec No 1: p. 3S47-54.
22. 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*. avr 2012;285(4):1177-82.
23. Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 16 déc 2015;13:134.
24. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod*. 1 sept 2005;20(9):2531-5.

25. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 22 oct 2008;15(1):31-44.
26. Ben-Haroush A, Ashkenazi J, Sapir O, Pinkas H, Fisch B, Farhi J. High-quality embryos maintain high pregnancy rates in passive smokers but not in active smokers. *Reprod Biomed Online*. janv 2011;22(1):44-9.
27. Triopon G, Tailland M-L, Faillie J-L, Bolzinger E, Mercier G, Ripart S, et al. [In vitro fertilization and smoking: use of urinary cotinine and expired air carbon monoxide measurements]. *Gynecol Obstet Fertil*. nov 2006;34(11):1043-50.
28. Julie LYNGSØ, Ulrik Schiøler KESMODEL, Bjørn BAY, Hans Jakob INGERSLEV, Charlotta Holm PISINGER, Cecilia Høst RAMLAU-HANSEN. Female cigarette smoking and successful fertility treatment: a Danish cohort study. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, Août 2020;100(1):58-66.
29. Wright KP, Trimarchi JR, Allsworth J, Keefe D. The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod*. nov 2006;21(11):2930-4.
30. Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, Karahalil B, Yücel C, Turk R, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2014;174:106-10.
31. Alter L, Boitrelle F, Sifer C. Comment sélectionner aujourd'hui le meilleur embryon à transférer? *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 1 juill 2014;42(7);42(7):515-25
32. Cameron NJ, Bhattacharya S, McLernon DJ. Cumulative live birth rates following blastocyst- versus cleavage-stage embryo transfer in the first complete cycle of IVF: a population-based retrospective cohort study. *Hum Reprod*. 1 oct 2020;35(10):2365-74.
<https://doi.org/doi:10.1093/humrep/deaa186>
33. Pasquereau A, Andler A, Guignard G, Richard JB, Arwidson P, Nguyen-Thanh V ; le groupe Baromètre santé 2017. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;(14-15):265-73.
34. Enquete nationale périnatale - Rapport 2016 [Internet]. [cité 28 juill 2021]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
35. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod*. 1 juin 1998;13(6):1532-9.
36. Mushtaq R, Pundir, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr; 36(4):459-471

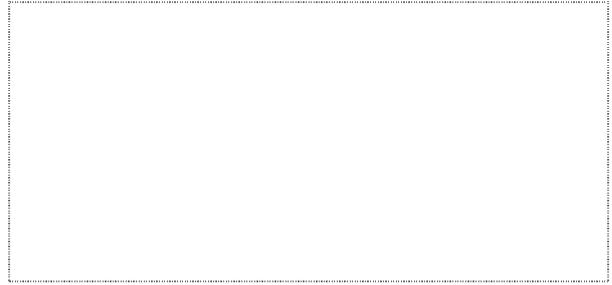
37. Capelouto SM, Nagy ZP, Shapiro DB, Archer SR, Ellis DP, Smith AK, et al. Impact of male partner characteristics and semen parameters on in vitro fertilization and obstetric outcomes in a frozen oocyte donor model. *Fertil Steril.* oct 2018;110(5):859-69.
38. Wdowiak A, Lewicka M, Plewka K, Bakalczuk G. Nicotinism and quality of embryos obtained in in-vitro fertilization programmes. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(1):4.
39. Soares, Sérgio R; Melo, Marco A (2008). Cigarette smoking and reproductive function. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, 20(3), 281–291.
40. Gardner DK, Lane M, Stevens J, Schlenker T, Schoolcraft WB. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer. *Fertil Steril.* juin 2000;73(6):1155-8.
41. Veleva Z, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS, Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Hum Reprod.* 1 sept 2013;28(9):2425-31.
42. Hamamah S. Qualité ovocytaire et embryonnaire : la morphologie est-elle un bon critère ? *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* nov 2005;34(7):38-41.
43. Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod.* févr 2007;22(2):543-7.
44. Van Royen E, Mangelschots K, De Neubourg D, Valkenburg M, Van de Meerssche M, Ryckaert G, et al. Characterization of a top quality embryo, a step towards single-embryo transfer. *Hum Reprod.* sept 1999;14(9):2345-9.
45. Cooper AR, Moley KH. Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking. *Semin Reprod Med.* mars 2008;26(2):204-12.
46. Wu Y, Gao X, Lu X, Xi J, Jiang S, Sun Y, et al. Endometrial thickness affects the outcome of in vitro fertilization and embryo transfer in normal responders after GnRH antagonist administration. *Reprod Biol Endocrinol.* déc 2014;12(1):96.
47. Zhao J, Zhang Q, Li Y. The effect of endometrial thickness and pattern measured by ultrasonography on pregnancy outcomes during IVF-ET cycles. *Reprod Biol Endocrinol.* déc 2012;10(1):100.
48. Pasquereau A, Andler A, Guignard G, Richard JB, Arwidson P, Nguyen-Thanh V ; le groupe Baromètre santé 2017. La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(14-15):265-73.
49. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm

injection. Fertil Steril. 1 juin 2003;79:1550-4.

50. Stentz N, Devine K. Through thick and thin: time to stop worrying about endometrial thickness? Fertil Steril. juill 2021;116(1):71-2.

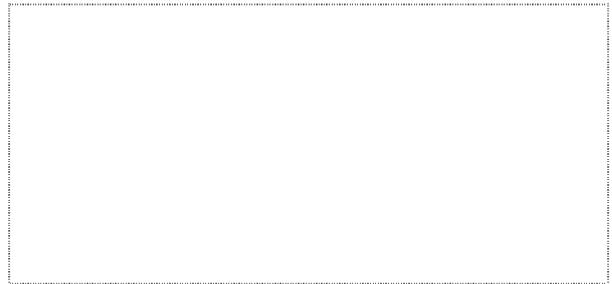
51. Shakerian B, Turkgeldi E, Yildiz S, Keles I, Ata B. Endometrial thickness is not predictive for live birth after embryo transfer, even without a cutoff. Fertil Steril. juill 2021;116(1):130-7.

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



Pr Paul BARRIERE

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Dr Tiphaine LEFEBVRE

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse :

Impact du tabagisme de la femme sur le taux de naissances vivantes après transfert d'embryon congelé.

RESUME

Contexte Avec l'amélioration des techniques de cryoconservation et de préservation de la fertilité, le recours à la politique de transfert d'embryon unique et l'augmentation des cycles de congélation totale, le transfert de blastocystes congelés (TEC) a fortement augmenté ces dernières années à travers le Monde. Bien que l'impact du tabagisme sur la fertilité spontanée soit bien établie, son effet sur les issues des prises en charge en Assistance Médicale à la Procréation est controversé et aucune étude n'a évalué spécifiquement son effet sur les TEC.

Objectifs : Déterminer l'effet du tabagisme de la femme sur le taux de naissances vivantes après Transfert de Blastocyste Congelé.

Matériels et Méthodes : Il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective menée du 1^{er} janvier 2012 au 1^{er} mars 2021 dans le service de Médecine de la Reproduction du Centre Hospitalier Universitaire de Nantes. Tous les cycles consécutifs de transferts de blastocystes autologues congelés ont été inclus. 910 femmes ont été incluses divisées en 2 groupes selon leur déclaration concernant leur statut tabagique, 258 femmes pour le groupe « fumeuses » et 1256 pour le groupe « non fumeuses ».

Résultats : Les infertilités primaires ou primo secondaires étaient plus fréquentes ($p=0,0016$), et le conjoint était plus souvent un fumeur actif dans le groupe des « fumeuses » ($p<0,001$) versus non fumeuse. Aucune différence significative concernant les issues des cycles n'a été retrouvée notamment des taux de naissances similaires (19.6% dans les 2 groupes). Après régression logistique, aucune corrélation entre le tabagisme chez la femme et les taux de naissance vivante n'a été rapportée (OR=1,07 [0.79-1.45], $p=0.649$).

Conclusion : Notre étude n'a pas mis en évidence de lien entre le tabac chez la femme et le taux de naissances vivantes après TEC. Des études avec évaluation objective de la consommation de tabac par le biais d'une mesure de la cotinurie seraient intéressantes pour poursuivre ce travail.

MOTS-CLES

TABAC - FÉCONDATION IN VITRO – BLASTOCYTE – TEC - AMP