

Tabac et fertilité féminine

Smoking and female fertility

J. de Mouzon*, J. Belaisch-Allart**

Le rôle nocif du tabagisme sur l'évolution et l'issue de la grossesse a été très largement étudié (1, 2). Il constitue un facteur de risque majeur de dysgravidae, d'hématome rétroplacentaire et de placenta praevia. Le poids moyen à la naissance des bébés de mères fumeuses est inférieur de 150 grammes à celui des non-fumeuses, même après ajustement sur le terme, et le taux d'hypotrophie est augmenté. Son impact sur la fertilité naturelle fait de moins en moins de doute. Son rôle sur les résultats de l'assistance médicale à la procréation (AMP) a longtemps été négligé, car il était généralement admis que la qualité de la prise en charge (stimulation de l'ovulation, ponction, laboratoire, transfert) était le facteur majeur du succès ou de l'échec de l'AMP. L'objectif de cet article est de faire le point sur l'impact du tabagisme sur la fertilité naturelle et sur les résultats de l'AMP.

Tabac et fertilité naturelle

De nombreuses études, sur de larges populations, ont montré qu'approximativement 85 % des couples désirant un enfant conçoivent dans un délai d'un an après le début de leur recherche (3, 4). De même, la prévalence

de l'infertilité, définie par une attente supérieure à un an, a été estimée, dans une large revue de la littérature par Boivin et al. (5) à des taux de 15 à 20 % dans les pays développés, 16 % en France (6).

Ces taux sont considérablement influencés par la consommation de tabac (tableau I). Chez les fumeuses, la plupart des études ont montré une chute de la fertilité. Ainsi, en France, dans une étude de cohorte (4), réalisée chez 1 887 couples volontaires suivis dès le début de leur recherche de conception, et en prenant en compte de nombreuses covariables (âge, parité, contraception), le pourcentage cumulé de grossesses à un an était de 15 % inférieur chez les fumeuses par rapport aux non-fumeuses (70 % versus 85 %).

En Grande-Bretagne (7), l'étude "Oxford Family Planning", rapportait un doublement du pourcentage de couples infertiles après 5 ans chez les fumeuses de plus de 20 cigarettes par jour. Une deuxième étude anglaise (8), sur plus de 8 500 grossesses a ensuite montré une augmentation de 60 % des délais de conception supérieurs à un an. Enfin, Hassan et al. ont rapporté un doublement du délai nécessaire à concevoir (DNC) chez les femmes fumant plus de 15 cigarettes par jour par rapport aux non-fumeuses (9).

Au Danemark, sur près de 11 000 grossesses, le risque d'infertilité à 1 an était augmenté d'environ 30 % (10).

* Inserm, Paris

** Centre hospitalier des Quatre-Villes, site de Sèvres, 141, Grande-Rue, 92318 Sèvres Cedex.

Tableau I. Influence de la consommation de cigarettes sur la fertilité naturelle.

Auteur	Date	n	Pays	Méthodologie		Fumeuses	Non-fumeuses
De Mouzon (4)	1988	1 987	France	Cohorte arrêt contraception	Grossesses à 1 an (%)	70 %	85 %
Howe (7)	1985	6 199	GB	Cohorte arrêt contraception	Infécondité à 5 ans (%)	10,7*	5,4
Hull (8)	2000	8 515	GB	Grossesses planifiées	DNC > 1 an (%)	16,7	10,3
Hassan (9)	2004	2 112	Angleterre	Grossesses planifiées	DNC > 12 mois (OR)	1,9** (1,4-2,6)	1,00
Olsen (10)	1991	10 886	Danemark	Grossesses planifiées	DNC > 1 an (OR)	1,35 (1,02-1,48)	1,00
Bolumar (11)	1996	5 774	Europe	Grossesses planifiées	DNC > 9,5 mois (OR)	1,7* (1,3-2,3)*	1,00
Curtis (12)	1997	2 607	Canada	Grossesses planifiées	Fertilité (OR)	0,90 (0,82-0,98)	1,00

* Fumeuses de plus de 20 cigarettes.

** Fumeuses de plus de 15 cigarettes.

Les odds-ratios (OR) sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95 %. DNC : délai nécessaire à concevoir.

Références bibliographiques

1. US Department of health and human service. *The health consequences of smoking for women. A report of the surgeon General.* 1980, Rockville: USDHHS.
2. Royal College of Physicians *Smoking and the young.* London: Royal College of Physicians, 1992.
3. Juul S, Karmaus W, Olsen J et al. *The European Infertility and Subfertility Group. Regional differences in waiting time to pregnancy: pregnancy-based surveys from Denmark, France, Germany, Italy and Sweden.* *Human Reprod* 1999;14:1250-4.
4. De Mouzon J, Spira A, Schwartz D. *A prospective study of the relation between smoking and fertility.* *Int J Epidemiol* 1988;17:378-84.
5. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. *International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care.* *Hum Reprod* 2007;22:1506-12.
6. Thonneau P, Marchand S, Tallec A et al. *Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988-1989).* *Human Reprod* 1991;6:811-6.
7. Howe G, Westhoff C, Yeates D. *Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study.* *Br Med J* 1985;1697-700.
8. Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WCL et al. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Study Team. Delayed conception and active and passive smoking.* *Fertil Steril* 2000;74:725-33.

Des résultats similaires ont été montrés dans une étude européenne (11), réalisée dans 7 pays (Allemagne, Danemark, Espagne, France, Italie, Pologne, Suède), et sur deux groupes de femmes ayant accouché récemment, le premier représentatif de la population générale et le deuxième composé de femmes venant d'accoucher dans des maternités sélectionnées. L'étude a porté sur le délai nécessaire à concevoir pour les grossesses planifiées (respectivement 3 187 et 2 587), en prenant en compte de nombreux cofacteurs (NSE, âge, parité, alcool, rapports, contraception). Le pourcentage de couples concevant en moins de 3 mois était, chez les fumeuses de plus de 10 cigarettes par jour, de 53 % et 44 % respectivement, alors qu'il était de 64 % et 59 % chez les non-fumeuses.

Au Canada, l'étude "Ontario Farm Family Health Study", dont l'objectif initial était d'analyser l'effet de toxiques de l'environnement sur la fertilité, a aussi montré une diminution significative de la fécondabilité de 10 % chez les fumeuses, sur 2 607 grossesses planifiées (12).

L'ensemble de ces travaux montre donc une relation concordante entre la consommation de tabac et la diminution de la fertilité féminine, quel que soit l'indicateur mesuré. Par ailleurs, plusieurs de ces études ont analysé la relation dose-effet entre la consommation de cigarettes et la fertilité (tableau II). La plupart montrent que l'effet du tabac est d'autant plus important que le nombre de cigarettes consommées est plus élevé. Le seuil à partir duquel l'effet devient significatif dépend des études. Il se manifeste souvent à partir de 10 à 15 cigarettes, mais est net dès 1 à 4 cigarettes pour Hull (8). Ces différences pourraient être le reflet des effectifs en cause.

Quelques études montrent aussi des résultats en faveur du risque de l'exposition in utero sur la ferti-

lité ultérieure des fœtus. Ainsi, une étude danoise, sur 430 patientes, montre que les femmes à la fertilité la plus diminuée sont les fumeuses exposées elles-mêmes in utero au tabagisme de leur propre mère (13). Elles présentaient une diminution presque par deux par rapport aux non-fumeuses dont la mère n'avait pas fumé (OR : 0,53 ; 0,31-0,91). Cette étude a été confirmée sur 1 653 femmes jumelles (14), et l'exposition in utero a aussi été associée à une diminution de la concentration en spermatozoïdes chez des hommes exposés (15).

Enfin, certaines études ont aussi analysé l'impact du tabagisme sur la qualité des cycles menstruels. Ainsi, les fumeuses paraissent présenter une fréquence de dysménorrhée augmentée de 50 % par rapport aux non-fumeuses (16), et d'autant plus fréquente que le nombre de cigarettes est élevé. Une étude a même trouvé un doublement du risque de dysménorrhée chez les femmes fumant plus de 10 cigarettes par jour, ce risque étant même multiplié par 3,4 chez celles qui avaient fumé pendant 9 ans ou plus (17). Le tabagisme paraît aussi augmenter la durée des règles douloureuses d'une demi-journée, en moyenne (18). Par ailleurs, les fumeuses présentent plus souvent des règles irrégulières ou des cycles courts que les non-fumeuses (16).

La consommation de cigarettes semble aussi pouvoir être cause de ménopause précoce. Une étude a montré une augmentation du pourcentage de fumeuses dans les cas de ménopause précoce (19), de 22,6 % à 29,7 % ($p < 0,001$). En moyenne, les fumeuses atteindraient leur ménopause 2 ans plus tôt que les non-fumeuses (16). De même, une large étude américaine a mis en évidence un doublement (OR = 2,1) du pourcentage de femmes ménopausées entre 40 et 44 ans par rapport aux femmes témoins du même âge (20). Il existe une relation dose-effet en fonction du nombre de ciga-

Tableau II. Relation dose-effet entre fertilité et consommation de cigarettes.

Howe (7)	Cigarettes (n)	NF	1-5	6-10	11-15	16-20	≥ 21	Ex-f
	Fertilité (OR)	1,00	1,00 (0,90-1,11)	0,97 (0,88-1,07)	0,93 (0,84-1,04)	0,79 (0,70-0,89)	0,78 (0,62-0,97)	0,99 (0,92-1,07)
Hull (8)	Cigarettes (n)	NF	1 à 4	5-9	10-14	15-19	≥ 20	Passif
	DNC > 6 (%)	23,1	26,4	28,6	26,7	29,7	33,6	27
	DNC > 12 (%)	10,3	14,7	13,4	10,5	16,1	16,4	12
Bolumar (11)	Cigarettes (n)	0	1-10	≥ 11				
	DNC > 9,5 (OR)	1,0	1,4 (1,0-1,8)	1,7 (1,3-2,3)				
Curtis (12)	Cigarettes (n)	NF	1-5	6-10	11-20	≥ 21		
	DNC > 6 (%)	8,9	12,5	10,8	17,4	17,5		
Hassan (9)	Cigarettes (n)	NF	≤ 15	> 15				
	DNC > 12 (%)	1	1,1	1,9				

NF : non-fumeuses ; Ex-f : ex-fumeuses. Les odds-ratios (OR) sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

rettes fumées par jour, une étude écossaise montrant un risque presque triple (2, 7) pour les femmes ayant fumé un paquet par jour pendant 20 ans (21). L'arrêt de la consommation de tabac paraît diminuer le risque de ménopause précoce. Ainsi, alors qu'il était multiplié par 2 pour les fumeuses actuelles, il n'était plus multiplié que par 1,3 chez les ex-fumeuses (22). Les ex-fumeuses atteignent leur ménopause plus tard que les fumeuses, mais plus tôt que les femmes qui n'ont jamais fumé (23).

Au total, il ne fait plus de doute que le tabagisme diminue la fertilité féminine naturelle. Il faut aussi souligner que l'association au tabagisme du partenaire est susceptible de diminuer encore plus la fertilité du couple (12), mais aussi que ces risques paraissent réversibles à l'arrêt du tabagisme (24).

Assistance médicale à la procréation

La plupart des études publiées ont été réalisées sur des échantillons relativement réduits, mais elles vont presque toutes dans la même direction, d'une perte de chances, avec, cependant, des éléments de jugement différents, probablement en raison de la faiblesse des effectifs (tableau III).

Ainsi, Van Voorhis et al. (25) ont montré sur 499 femmes une diminution du taux d'estradiol dans le groupe des fumeuses, alors qu'elles étaient plus jeunes que les non-fumeuses. Une diminution voisine a également été retrouvée chez les fumeuses par Sterzik et al. (26), le tabagisme des femmes étant classé dans cette étude selon le taux de cotinine folliculaire. Enfin, il a

aussi été montré, chez les fumeuses, une diminution de l'activité estrogénique, à la fois dans le sang et dans l'ovaire pendant la maturation (27).

Zenzen et al. (28) ont montré une diminution du nombre d'ovocytes selon le nombre de cigarettes, de 10,0 pour les non-fumeuses à 7,3 pour les femmes fumant plus de 15 cigarettes par jour (29). La diminution du nombre d'ovocytes après traitement de l'infertilité a pu être chiffrée à 40 % (30), et présente une relation dose-effet, le nombre d'ovocytes étant d'autant plus faible que la consommation était plus élevée (29). Enfin, une augmentation des ovocytes diploïdes (de 5 % à 21 %) a aussi été montrée (28), mais sur des effectifs assez faibles.

Enfin, plusieurs auteurs ont montré une diminution du taux de grossesses cliniques avec la consommation de tabac, surtout à partir de 10 cigarettes par jour pour Belaisch-Allart et al. (31), ou pour les fumeuses dans leur ensemble (32). De même, Klonoff-Cohen et al. (30), sur 221 couples, ont montré un doublement du risque d'échec lorsque l'un des deux ou les deux membres du couple fumait (RR : 2,00 ; 1,01-3,96) ou lorsque la femme seule fumait (RR : 2,50 ; 1,38-4,55), ce risque étant d'autant plus élevé que la durée du tabagisme était importante. Dans le même sens, plusieurs auteurs ont rapporté une diminution du taux d'implantation (25, 32). Les grossesses elles-mêmes évoluent plus souvent vers une fausse couche spontanée, deux fois plus pour Winter et al. (33), ce qui peut expliquer la différence significative du taux d'accouchements montrée par Pattinson et al. (34), alors que le taux de grossesses n'était pas significativement différent.

En ce qui concerne le tabagisme passif, les données sont plus contradictoires, les résultats des femmes exposées

Références bibliographiques

- Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81:384-92.
- Olsen J. Cigarette smoking, tea and coffee drinking, and subfecundity. *Am J Epidemiol* 1991;133:734-9.
- Bolumar F, Olsen J, Boldsen J et al. Smoking reduces fertility: a European multicenter study on infertility and subfecundity. *Am J Epidemiol* 1996;143:578-87.
- Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol* 1997;146:32-41.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjelund NHI et al. Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 1998;148:992-7.
- Jensen TK, Joffe M, Scheike T et al. Early exposure to smoking and future fecundity among Danish twins. *Int J Androl* 2006;29(6):603-13.
- Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Human Reprod* 2005;20:2559-66.
- US Department of Health and Human Services. *Smoking and women's health. A report of the Surgeon General.* Rockville: USDHHS, 2001.
- Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology* 1994;5:469-72.
- Hornsby PP, Wilcox AJ, Weinberg CR. Cigarette smoking and disturbance of menstrual function. *Epidemiology* 1998;9:193-8.
- Van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M et al. Age at natural menopause in a population based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Fertil Steril* 1997;68:95-102.
- Willett W, Stampfer MJ, Bain C et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117:651-8.
- Torgerson DJ, Avenell A, Russell IT, Reid DM. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas* 1994;19:83-92.
- Midgette AS, Baron JA. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology* 1990;1:474-80.

Tableau II. Influence de la consommation de cigarettes sur la fécondation in vitro.

Auteur	Date	N	Paramètre mesuré	Exposition au tabac				Ex-f	
				NF	Oui	Faible	Forte		Passive
Van Voorhis (25)	1996	499	Estradiol (pg/ml)	2 297	1 728*				2 097
			Implantation	16,4	6,7*				15,9
Sterzik (26)	1996	197	Estradiol	1 658	981*			1 738	
Zenzen (28)	1995	156	Ovocytes	10,2		8,0a	7,3b*	9,5	
			Diploïdes %	5,1		12,1a	21,1b*	13,0	
Belaisch-Allart (31)	2001	1 181	Grossesses %	21,1		20,3c	15,1d*		
Neal (32)	2005	225	Grossesses %	48,3*	19,4			20,0	
			Implantation %	25,0*	12,0			12,6	
Pattinson (34)	1991	360	Accouchements %	17,0	9,6*				
Winter (33)	2002	1 196	FCS %	15	29*				

NF : non-fumeuses ; Ex-f : ex-fumeuses. FCS : fausse couche spontanée. * $p < 0,05$. a. moins de 15 cigarettes. b. 15 cigarettes ou plus. c. moins de 10 cigarettes. d. 10 cigarettes ou plus. Les odds-ratios (OR) sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95 %.

Références bibliographiques

23. Adena MA, Gallagher HG. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol* 1993;9:121-30.
24. Brown S, Vessey M, Stratton I. The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:905-10.
25. Van Voorhis BJ, Dawson JD, Stovall DW et al. The effects of smoking on ovarian function and fertility during assisted reproduction cycles. *Obstet Gynecol* 1996;88:785-91.
26. Sterzik K, Strehler E, De Santo M et al. Influence of smoking on fertility in women attending an in vitro fertilization program. *Fertil Steril* 1996;65:810-4.
27. Elenbogen A, Lipitz S, Mashiach S, Dor J, Levran D, Ben-Rafael Z. The effect of smoking on the outcome of in-vitro fertilization-embryo transfer. *Hum Reprod* 1991;6:242-4.
28. Zenzes MT, Weng P, Casper RF. Cigarette smoking may affect meiotic maturation of human oocytes. *Hum Reprod* 1995;10:3213-17.
29. Van Voorhis BJ, Syrop CH, Hammitt DG, Dunn MS, Snyder GD. Effects of smoking on ovulation induction for assisted reproductive techniques. *Fertil Steril* 1992;58:981-5.
30. Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gametes intra-fallopian transfer. *Human Reprod* 2001;16:1382-90.
31. Belaïsch-Allart J, El-Akoum S, Mayenga JM et al. Cigarette smoking and the outcome of in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2001;76:S227.
32. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod* 2005;20:2531-5.
33. Winter E, Wang J, Davies MJ. Early pregnancy loss following assisted reproductive technology treatment. *Hum Reprod* 2002;17:3220-3.
34. Pattinson HA, Taylor PJ, Pattinson MH. The effect of cigarette smoking on ovarian function and early pregnancy outcome of in vitro fertilization treatment. *Fertil Steril* 1992;57:780-3.
35. Hugues EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertil Steril* 1996;66:679-89.
36. Augood C, Duckitt K, Templeton A. Smoking and female infertility: a

étant, soit proches de ceux des non-fumeuses (26, 28) soit de ceux des fumeuses (32). Enfin, dans une étude, les résultats des ex-fumeuses se rapprochaient de ceux des non-fumeuses (25).

Métaanalyses

Deux métaanalyses ont été publiées sur les relations entre tabagisme et fertilité, en 1996 et 1998 (35, 36), la première sur 13 études en fertilité naturelle et 7 études en FIV, la deuxième sur 12 études en fertilité naturelle (n = 55 000 couples) et 7 études en FIV. Dans la première, les odds-ratios ou risques relatifs de fertilité étaient tous inférieurs à 1 sauf dans une étude en fertilité naturelle, et leur estimation moyenne était de 0,57 (IC₉₅ : 0,42-0,78) en FIV. Dans la deuxième, le risque d'infertilité était augmenté chez les fumeuses (OR : 1,60 ; IC₉₅ : 1,34-1,91), ainsi que le risque de mettre plus d'un an à concevoir (OR : 1,42 ; IC₉₅ : 1,27-1,58). Dans les études en FIV, les chances de succès étaient moindres chez les fumeuses (OR : 0,66 ; IC₉₅ : 0,49-0,88).

Données physiopathologiques

Un certain nombre d'hypothèses ont été émises pour expliquer la diminution de fertilité. Les premières font intervenir l'action de la nicotine au niveau de l'axe hypothalamopituitaire, comme le suggère l'élévation du taux de ménopauses précoces (19-21) ou la diminution de l'âge moyen de la ménopause (16). Le tabagisme pourrait donc avoir un effet antiestrogénique (37). La nicotine paraît altérer la libération des gonadotrophines, ce qui pourrait affecter la fonction ovarienne (22). Les composants de la fumée de cigarette sont par ailleurs toxiques pour l'ovaire chez l'animal (38) et compromettent la formation du corps jaune. La diminution du nombre d'ovocytes pourrait aussi être expliquée par une inhibition par la nicotine et la cotinine de l'aromatase de la granulosa (28). Le dosage de cotinine urinaire paraît d'ailleurs, pour Ke et al. un

meilleur indicateur de diminution du résultat des FIV que le nombre de cigarettes fumées par jour (39).

D'autres hypothèses font intervenir une action locale, sur le mucus cervical, sur la motilité tubaire et la fonction ciliaire, Ainsi Van Voorhis et al. (25) ont montré, en FIV, un pourcentage de stérilités tubaires de 34 %, chez les non-fumeuses, de 57 %, chez les anciennes fumeuses et de 62 % chez les fumeuses actuelles.

De même, dans une autre étude, le pourcentage de fumeuses était multiplié par trois dans les infécondités tubaires par rapport à des femmes fertiles (40).

Par ailleurs, la cigarette comporte de nombreux composés, comme le cadmium, qui, pour Zenzes (41), pourrait être en cause dans l'élévation du taux d'ovocytes diploïdes

Enfin, actuellement, le rôle du tabagisme sur l'hypoxie et sur le métabolisme oxydatif est de plus en plus étudié.

Cela pourrait passer par l'action vasoconstrictrice de la nicotine ou, plus directement, par le déplacement de l'oxygène par le monoxyde de carbone inhalé en fumant. Ce mécanisme est probablement responsable de l'augmentation de fréquence du retard de croissance intra-utérin et de l'hypotrophie chez les fumeuses (42, 43). En ce qui concerne l'ovaire et la fertilité, Paszkowski et al. ont montré que le tabagisme induisait un stress oxydatif dans le follicule de Graaf (44).

Conclusion

Clairement, le tabagisme entraîne une diminution des chances de grossesse en fertilité naturelle et, probablement, en AMP. Cependant, il n'existe pas de résultats publiés à partir de grands échantillons en AMP. Une étude multicentrique a été récemment réalisée en France sur 3 500 cycles, dont les premiers résultats sont maintenant attendus. Enfin, il est important de donner aux femmes l'information sur l'effet nocif du tabagisme sur leur fertilité. Cela est d'autant plus important que, dans de nombreux pays, le pourcentage de fumeuses est en augmentation, notamment chez les jeunes. ■

systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 1998;13:1532-39.

37. Baron JA, La Vecchia C, Levi F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162: 502-14.

38. Magers T, Talbot P, DiCarantonio G et al. Cigarette smoke inhalation affects the reproductive system of female hamsters. *Reprod Toxicol* 1995;9:513-25.

39. Ke RW, Frazier BG, Lincoln SR, Kutteh WH. Serum cotinine is a better predictor of successful in vitro fertilization than smoking history. *J Soc Gynecol Invest* 1998;5: 88A.

40. Daling J, Weiss N, Spadoni L. Cigarette smoking and primary tubal infertility. In: Rosenberg MJ (ed). *Smoking and reproductive health*. Littleton: PSG Publishing, 1987.

41. Zenzes MT, Krishnan S, Krishnan B, Zhang H, Casper RF. Cadmium accumulation in follicular fluid of women in in vitro fertilization-embryo transfer is higher in smokers. *Fertil Steril* 1995;64(3):599-603.

42. Nash JE, Persaud TVN. Embryopathic risks of cigarette smoking. *Experimental Pathology* 1988;33:65-73.

43. Meyer MB, Tonascia JA. Maternal smoking, pregnancy complications and perinatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1977;128: 494-502.

44. Paszkowski T, Clarke RN, Hornstein MD. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. *Hum Reprod* 2002;17:9221-925.