

## ENQUÊTE

18 JUIN 1998

### ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DE LA GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE À PARTIR DES DONNÉES DU REGISTRE DE POPULATION D'AUVERGNE (1992-1996)

Nadine JOB-SPIRA<sup>1</sup>, Élisabeth GERMAIN<sup>2</sup>, Sylvie UGHETTO<sup>2</sup>, Joël COSTE<sup>1</sup>, Jean BOYER<sup>1</sup>,  
B. AUBLET-CUVELIER<sup>2</sup>, Hervé FERNANDEZ<sup>3</sup>, Jean-Luc POULY<sup>4</sup>

#### INTRODUCTION

Au cours des décennies 70 et 80, la fréquence de la grossesse extra-utérine (GEU) a augmenté de façon régulière [1]. L'estimation du taux d'incidence au début des années 90 était, selon les pays, de 12 à 14 pour 1000 grossesses et environ 20 pour 1000 naissances [2]. Ainsi, en France, on estime que 15000 femmes auront une GEU chaque année dont 2 à 3 vont mourir, 4000 environ auront des problèmes de fertilité ultérieure et 1000 devront recourir à l'assistance médicale à la procréation (AMP). Malgré des progrès, à la fois diagnostiques (diagnostic précoce) et thérapeutiques (microchirurgie conservatrice par cœlioscopie, traitement médical), la GEU représente à l'échelon collectif un problème de santé publique en raison de sa fréquence et des coûts engendrés par sa prise en charge (exclusivement hospitalière) d'une part ; en raison de ses répercussions sur la santé reproductive des femmes d'autre part : elle s'accompagne d'une stérilité définitive dans 20 à 30 % des cas, son taux de récidive est d'environ 15 à 20 %.

Ce problème de santé a suscité ces dernières années des travaux épidémiologiques ayant pour but de mesurer sa fréquence et d'en identifier les facteurs de risque. Plusieurs de ces travaux ont été réalisés en France. Au premier rang des facteurs de risque de GEU identifiés figurent les maladies sexuellement transmissibles (MST) et leurs complications (en particulier les infections pelviennes à *Chlamydia trachomatis*) qui expliquent environ la moitié des GEU [3]. L'importance de la proportion de cas attribuable au facteur infectieux montre l'intérêt de la GEU comme indicateur indirect des MST. Le second facteur, en terme de risque attribuable, est le tabagisme féminin responsable d'une GEU sur cinq [4]. D'autres facteurs, plus rares, et donc responsables d'une fraction plus limitée de cas, ont été individualisés : l'antécédent de GEU et de chirurgie pelvienne, l'utilisation antérieure d'un stérilet, l'induction de l'ovulation. Le risque de GEU associé au stérilet en place au moment de la conception, s'explique par le fait que cette méthode de contraception prévient mieux les grossesses intra-utérines que les grossesses extra-utérines dont elle diminue néanmoins le risque absolu. L'âge élevé (à partir de 35 ans) de la femme apparaît également avoir un rôle propre sur l'augmentation du risque de GEU [3, 4].

Afin d'améliorer la connaissance de cette pathologie, nous avons mis en place un outil de surveillance et de recherche : le registre des grossesses extra-utérines en Auvergne ». Les principaux objectifs de cette structure épidémiologique sont d'étudier l'évolution de la fréquence de la GEU, en population, pendant une période prolongée (plusieurs années), l'évolution simultanée de la répartition de ses facteurs de risque, d'identifier de nouveaux facteurs de risque (grâce à des enquêtes cas-témoins complémentaires), de définir des facteurs pronostiques, d'évaluer le coût des nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques et leurs effets sur la fertilité ultérieure.

Nous rapportons ici les résultats concernant l'incidence de la GEU, obtenus après 5 années de fonctionnement du registre.

#### MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le « registre des grossesses extra-utérines en Auvergne » a été mis en place en janvier 1992 dans le Puy-de-Dôme (600 000 habitants) et le Cantal (156 700 habitants), puis étendu à l'Allier (354 500 habitants) en 1993. Sont incluses toutes les femmes âgées de 15 à 44 ans qui résident de façon permanente dans l'un de ces trois départements et qui sont traitées chirurgi-

calement ou médicamenteusement pour une GEU dans l'un des centres de la région (15 maternités publiques ou privées et 12 services de chirurgie). Ces femmes sont ensuite suivies jusqu'à 45 ans pour étudier leur fertilité ultérieure.

Dans chacun des centres, un enquêteur expérimenté (sage-femme ou médecin) est chargé de l'identification des cas, du recueil des données et du suivi. Les informations collectées comprennent les caractéristiques socio-économiques de la femme, sa consommation de tabac, son histoire gynécologique, reproductive et chirurgicale, les conditions de surveillance de la grossesse (sous contraception, induction de l'ovulation, FIV, ...), les caractéristiques de la GEU (localisation, rupture tubaire, hémoperitone), et le traitement réalisé ainsi que les résultats d'une sérologie de *Chlamydia trachomatis*. Au cours du suivi, les femmes sont interrogées au téléphone tous les 6 mois pour savoir si elles utilisent une contraception ou si elles recherchent une nouvelle grossesse ; dans ce cas, depuis combien de temps et si elles ont recours à un traitement pour infertilité. Si une grossesse est obtenue, son issue est notée.

Les résultats rapportés ici concernent les femmes incluses dans le registre entre le 1<sup>er</sup> janvier 1992 et le 31 décembre 1996. L'incidence de la GEU a été estimée par le « ratio de GEU pour 1000 naissances vivantes » calculé chaque année en divisant le nombre de GEU enregistrées dans le cadre du registre par le nombre de naissances vivantes survenues la même année. Ces ratios annuels ont été établis pour l'ensemble des cas inclus dans le registre et par classe d'âge des femmes. Le nombre de naissances vivantes et leur répartition par classe d'âge des femmes proviennent des données de l'INSEE.

L'exhaustivité du registre a été évaluée pour les années 1993 à 1996 par la méthode capture-recapture [5], les données recueillies dans le cadre du Programme de Médicalisation du Système d'Information (PMI) ayant fourni la deuxième source indépendante du registre. Le taux d'exhaustivité (de l'ordre de 83 %) n'a pas varié au cours des années et ne perturbera donc pas les résultats obtenus.

#### RÉSULTATS

Au total 954 cas de GEU ont été inclus dans le registre entre 1992 et 1996. Sur le tableau 1 figure la répartition annuelle de ces cas et du ratio pour 1000 naissances vivantes. En 1992, au moment de la mise en place du registre, la fréquence de la GEU en Auvergne était similaire à celle observée aux États-Unis en 1989 (22 pour 1000 naissances) et sensiblement inférieure à celle de Finlande en 1991 (28 pour 1000 naissances) [2].

Nos résultats montrent une diminution régulière de l'incidence de la GEU (tableau 1) qui est passée de 20,3 pour 1000 naissances en 1992 à 14,6 en 1996. Cette décroissance est plus nette et plus précoce chez les femmes les plus jeunes (moins de 25 ans).

#### DISCUSSION

La tendance à la baisse du taux de GEU enregistrée en Auvergne entre 1992 et 1996 est également observée en Finlande depuis 1990 [6]. L'analyse montre par ailleurs une diminution progressive pendant la même période de la proportion de femmes du registre ayant un antécédent de salpingite clinique (de 15,2 % à 9,2 %) ou sérologique (32,3 % à 27,3 %). La baisse de l'incidence des GEU pourrait donc être expliquée par la baisse des infections pelviennes dans la population auvergnate. Ceci est d'autant plus plausible que cette baisse est plus nette et plus précoce parmi les femmes les plus jeunes (tableau 1), c'est-à-dire celles qui ont le plus souvent utilisé les préservatifs dès le début de leur vie sexuelle.

De façon plus générale, la baisse des GEU en Auvergne pourrait être la conséquence de la baisse des MST dans la population française comme en témoigne la diminution du nombre des hospitalisations pour salpingite observée depuis plusieurs années par les cliniciens ainsi que du nombre des

1. INSERM U292, Hôpital de Bicêtre, 94276 Le Kremlin-Bicêtre.

2. Service épidémiologique, prévention et économie de la santé, CHU Clermont-Ferrand.

3. Service de gynéco-obstétrique, Hôpital Antoine Béclère, Clamart.

4. Service de gynéco-obstétrique, CHU Clermont-Ferrand.

infections à *Chlamydia trachomatis* rapportées par différents réseaux de surveillance, et notamment par le réseau de laboratoires RENACHLA [7] : en France le nombre de détections de *Chlamydia trachomatis* a baissé de 45 % entre 1990 et 1995 ; cette baisse est régulière et s'observe chez les hommes comme chez les femmes, dans les laboratoires publics et privés.

On peut faire l'hypothèse que la tendance observée au niveau du registre est extrapolable à l'ensemble de la France, l'Auvergne n'ayant pas bénéficié d'une politique spécifique de prévention des facteurs de risque de GEU et notamment des MST et du VIH, même s'il est possible qu'elle ne soit pas de la même ampleur partout. Bien entendu cette tendance demande à être confirmée dans les années à venir.

## RÉFÉRENCES

- [1] Chow WH, Daling JR, Cates W, Greenberg RS. Epidemiology of ectopic pregnancy. *Epidemiol Rev* 1987 ; 9 : 70-94.
- [2] Coste J, Job-Spira N, Aublet-Cuvelier B et al. Incidence of ectopic pregnancy. First results of a population-based register in France. *Human Reprod* 1994 ; 9 : 742-5.
- [3] Coste J, Laumon B, Brémond A, Collet P, Job-Spira N. Sexually transmitted diseases as major causes of ectopic pregnancy : result from a large case-control study in France. *Fertility and Sterility* 1994 ; 62 : 289-95.
- [4] Job-Spira N, Collet P, Coste J, Brémond A, Laumon B. Facteurs de risque de la grossesse extra-utérine. Résultats d'une enquête cas-témoins dans la région Rhône-Alpes. *Contr Fertil Sexual* 1993 ; 21 : 307-12.
- [5] Ughetto S. Estimation de l'exhaustivité d'un registre par la méthode de capture-recapture. Application au registre des grossesses extra-utérines d'Auvergne. Thèse pour le Doctorat en médecine. 28 avril 1997. Université de Clermont-Ferrand I.
- [6] Mäkinen JL. Is epidemic of ectopic pregnancy over ? *Proceedings of the 10th meeting of the International Society for STD Research*. Helsinki, Finland, August 29-September 1, 1993.
- [7] Chauffert O, Laurent E, Sednaoui P, Gouezel P, Goulet V. Surveillance des infections à C. trachomatis par un réseau de laboratoires (RENACHLA 1995). *BEH* 1997 ; 15 : 63-4.

Tableau 1. - Nombre et ratios de GEU pour 1000 naissances vivantes selon l'âge. Évolution 1992-1996 (registre des GEU en Auvergne)

	1992 <sup>(a)</sup>	1993	1994	1995	1996
Nombre de GEU enregistrées	161	204	213	204	170
Nombre de naissances vivantes	7 935	11 118	11 221	11 362	11 623
Ratio GEU/1000 naissances vivantes (ensemble des femmes)	20,3	18,3	19,0	17,9	14,6
Ratio GEU/1000 naissances vivantes selon l'âge					
<25 ans	11,8	10,3	10,2	7,0	6,0
25-29	12,0	12,3	14,1	12,2	12,1
30-34	22,5	22,0	24,5	23,8	14,9
35-44	58,5	48,2	50,9	52,8	52,3

<sup>(a)</sup> En 1992, seules sont incluses les femmes résidant dans le Puy-de-Dôme et le Cantal.

# LE POINT SUR...

## TABAC ET GROSSESSE EXTRA-UTÉRINE

Jean BOYER<sup>1</sup>, Joël COSTE<sup>1</sup>, Hervé FERNANDEZ<sup>2</sup>, Nadine JOB-SPIRA<sup>1</sup>

### Introduction

Le tabagisme de la femme est un facteur de risque étudié depuis longtemps en épidémiologie de la fertilité. Il est maintenant reconnu comme un facteur d'hypofertilité : il divise la probabilité de survenue d'une grossesse par un facteur de l'ordre de 1,5 et, en cas de fécondation, multiplie le risque de fausse couche par 1,5 [1-3]. Plusieurs études montrent également une augmentation du risque de grossesse extra-utérine [4-6]. C'est ce dernier aspect que nous allons développer dans cet article, en faisant le point sur l'association entre tabagisme de la femme et grossesse extra-utérine (GEU). Pour apprécier l'importance de cette question sur le plan de la Santé Publique, il faut savoir qu'on compte 2 GEU pour 100 naissances, ce qui correspond à environ 15 000 GEU par an en France.

### Matériel et méthodes

Nous avons utilisé les données de 4 enquêtes cas-témoins réalisées par notre équipe depuis 1988. Les trois premières reposent sur des questionnaires pratiquement identiques, mais concernent des populations différentes. La quatrième permet de prendre en compte les rôles éventuels des consommations de café et d'alcool. Toutes comportent des informations précises sur la consommation de tabac au moment de la conception et sur les principaux facteurs de risque de GEU.

Nous ne donnons ici que les grandes lignes des protocoles de ces enquêtes qui ont déjà fait l'objet de publications auxquelles il convient de se référer [7].

1. La première enquête, réalisée en 1988, portait sur les GEU traitées dans 7 maternités publiques parisiennes. L'accouchement suivant immédiatement chaque cas de GEU dans la même maternité était pris comme témoin. L'échantillon final comprenait 279 cas et 279 témoins.

2. La seconde enquête, réalisée sur le même principe de 1988 à 1991, portait sur les GEU traitées dans 14 maternités publiques et privées de la région

Rhône-Alpes. Les deux accouchements suivant immédiatement chaque cas dans la même maternité étaient pris comme témoins. L'échantillon final comprenait 624 cas et 1 247 témoins (un témoin manquait).

3. La troisième enquête est associée au registre des GEU en Auvergne mis en place en 1992. Depuis 1994, deux accouchements ayant lieu dans la même maternité sont pris comme témoins de chaque GEU. Nous utiliserons ici les résultats des années 1994 et 1995, soit 351 cas et 652 témoins (pour quelques GEU, un des témoins, ou les deux sont manquants ; il s'agit la plupart du temps de GEU notifiées avec retard dans le registre).

4. La quatrième enquête a été réalisée en 1995 auprès de femmes travaillant en milieu hospitalier grâce au concours de 104 médecins du travail qui ont donné un auto-questionnaire à toutes les femmes qu'ils suivaient ayant eu une GEU dans les deux années précédentes. Deux femmes ayant accouché dans la même période étaient prises comme témoins de chaque cas. L'échantillon final comprenait 140 cas et 279 témoins.

L'association entre le tabagisme de la femme et la GEU a été étudiée en considérant non seulement l'augmentation de risque de GEU pour chaque fumeuse, mais aussi le « poids » des conséquences du tabagisme au niveau de l'ensemble de la collectivité. Pour cela, nous avons tout d'abord calculé le risque relatif de GEU associé au tabac (en prenant en compte les autres facteurs de risque connus) qui indique l'augmentation du risque pour chaque femme prise individuellement. Les analyses faites ont permis d'aborder la discussion de la nature causale de la relation entre tabac et GEU. Elles ont été complétées par l'établissement d'une échelle de risque qui donne le risque absolu de GEU selon les caractéristiques de la femme, et qui peut permettre d'apprécier les effets attendus de mesures de prévention. Enfin, le rôle du tabac au niveau de la collectivité a été mesuré par le pourcentage de cas de GEU attribuable au tabac.

Les méthodes sont celles classiquement utilisées pour les enquêtes épidémiologiques [8] (test de tendance en analyse univariée et régression logistique en analyse multivariée, proportions de cas attribuables brutes et ajustées). La méthode de construction de l'échelle de risque a été publiée par ailleurs [9].

1. INSERM U292, Hôpital de Bicêtre, 82 rue du Général-Leclerc, 94276 Le Kremlin-Bicêtre Cedex.  
2. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital A. Béclère 92141 Clamart.

## Résultats

Le tableau I montre que le risque de GEU est lié à la consommation de tabac de la femme au moment de la conception par une relation de type dose-effet de façon constante dans les 4 enquêtes cas-témoins et avec des odds ratios du même ordre de grandeur : après prise en compte des autres facteurs de risque, le risque de GEU est multiplié par un facteur d'environ 1,5 pour les fumeuses de 1 à 9 cigarettes par jour, par 2 pour 10 à 19 cigarettes par jour et par 2,5 au-delà.

Tableau I. - Association entre tabac et grossesse extra-utérine (odds ratios et tests de tendance) dans 4 enquêtes cas-témoins françaises [7]

Consommation de tabac au moment de la conception	Cas	Témoins	OR ajusté et IC à 95 %	Tendance p	
	n	%	n	%	
<b>Enquête dans la région parisienne<sup>a</sup></b>					
non	160	59	194	70	1
1-9 cig/j	40	15	40	14	1,34 [0,76 ; 2,37]
10-19 cig/j	60	22	37	13	2,01 [1,17 ; 3,45]
≥ 20 cig/j	12	4	6	2	1,92 [0,60 ; 6,13]
<b>Enquête dans la région Rhône-Alpes<sup>a</sup></b>					
non	339	54	849	68	1
1,9 cig/j	120	19	190	15	1,59 [1,15 ; 2,19]
10-19 cig/j	91	15	143	12	1,58 [1,10 ; 2,27]
≥ 20 cig/j	74	12	65	5	2,57 [1,66 ; 3,96]
<b>Enquête associée au registre des grossesses extra-utérines en Auvergne<sup>a</sup></b>					
non	147	45	440	68	1
1-9 cig/j	44	13	62	10	1,99 [1,22 ; 3,24]
10-19 cig/j	73	22	78	12	2,68 [1,75 ; 4,11]
≥ 20 cig/j	66	20	63	10	2,47 [1,59 ; 3,83]
<b>Enquête en milieu hospitalier<sup>b</sup></b>					
non	90	64	204	73	1
1-9 cig/j	14	10	36	13	1,01 [0,40 ; 2,54]
≥ 10 cig/j	36	26	38	14	3,27 [1,66 ; 6,45]

<sup>8</sup> Ajustement sur : maternité, âge de la femme, appendicectomie, antécédent de GEU, antécédent de sté-riété, induction de la grossesse, grossesse sous contraception, endométriose, pathologie tubaire (antécédent d'infection pénitale ou antécédent de chirurgie tubaire).

<sup>b</sup> Ajustement sur : âge, appendicetomie, antécédent de GEU, antécédent de stérilet, induction de la grossesse, grossesse sous contraception, antécédent d'infection génitale clinique, antécédent de chirurgie pelvienne, antécédent de FCS, consommation de café et d'alcool.

Les pourcentages de cas attribuables à la consommation de tabac (tableau II) sont très proches l'un de l'autre (de l'ordre de 17 % à 20 %) dans trois des enquêtes, mais celui de la région Auvergne est nettement plus élevé (32,4 %). Ce résultat s'explique essentiellement par une proportion de femmes témoins fumant plus de 20 cigarettes par jour beaucoup plus élevée en Auvergne (10 %) que dans les autres populations étudiées (2 à 5 %).

Tableau II. - Pourcentage de cas attribuable à la consommation de tabac au moment de la conception dans 4 enquêtes cas-témoins françaises

	Pourcentage de cas attribuable au tabac ajusté <sup>(1)</sup>
Enquête dans la région parisienne	16,9 %
Enquête dans la région Rhône-Alpes	19,7 %
Enquête associée au registre des GEU en Auvergne	32,4 %
Enquête en milieu hospitalier	17,9 %

L'échelle de risque présenté sur la figure 1 permet de calculer le risque absolu de GEU. Les facteurs qui ont le poids le plus fort (antécédent de GEU ou d'infection, endométriose, âge) ne sont pas modifiables. Deux facteurs cependant le sont : la stimulation de l'ovulation par le citrate de clomiphène et la consommation de tabac. Des mesures de prévention les concernant peuvent avoir un effet appréciable. On constate par exemple qu'une femme de 40 ans, fumant 25 cigarettes par jour et ayant un antécédent d'infection a un score de 6+4+8+18, soit un risque de GEU de 28 %. Si cette femme s'arrête de fumer, son score est ramené à 14, soit un risque de GEU presque divisé par 2 (15 %) ; si elle diminue sa consommation à moins de 20 cigarettes par jour, son score devient 16 et son risque de GEU 21 %.

Figure 1. - **Échelle de risque de grossesse extra-utérine**  
 Établie grâce aux données du registre des GEU d'Auvergne et des enquêtes cas-témoins parisienne et rhodanienne [9]

1. Calculer le score (nombre de points) pour chaque facteur de risque

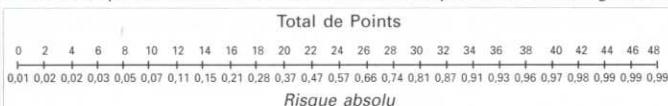
Age (ans)	Points	Tabac (cig/j)	Points	Autres facteurs	Points
< 35	0	0	0	Ant. de GEU	10
35-39	3	1-20	2	Endométriose	9
≥ 40	6	< 20	4	Ant. d'infection*	8

\*Antécédent de salpingite (confirmée ou non), et/ou sérologie à *Chlamydia trachomatis* positive ( $\geq 1/64$ )

2. Additionner les points des facteurs de risque présents

— + — + — + — + — + — + — + — = —  
Age Tabac Ant. GEU Endométriose Ant. Infection Clomiphène Chir. tubaire Total

3. Lire le risque absolu de GEU selon le nombre de points sur le nomogramme.



## Discussion

Les résultats réunis dans cet article montrent la force de l'association entre tabagisme de la femme et risque de GEU. Bien qu'ils aient été obtenus sur des enquêtes d'observation, ils permettent d'avancer des arguments en faveur de la nature causale de cette association. Le premier est la constance de l'association dans des populations différentes, que ce soit dans nos propres enquêtes ou dans les enquêtes à travers le monde qui l'ont recherchée [5, 6]. Cet argument est très fort en épidémiologie où on craint toujours que les associations trouvées soient dues à des biais dans les enquêtes, notamment des biais de sélection. Lorsque, comme ici, une association est retrouvée, avec la même intensité, dans plusieurs enquêtes, il est peu probable qu'elle puisse être expliquée par des biais de ce type. En effet, si ils existaient, ils seraient à la fois différents (au moins partiellement) d'une enquête à l'autre puisque celles-ci ont été réalisées sur des populations et/ou par des équipes différentes, et aboutiraient quand même à des résultats identiques. Nous avons par ailleurs pris en compte tous les autres facteurs de risque connus (facteurs de confusion), de sorte que l'association entre tabac et GEU n'est vraisemblablement pas le fait d'un phénomène de confusion. Le second argument de causalité est l'existence de la relation dose-effet entre la consommation de tabac et le risque de GEU, qui là aussi est constante d'une enquête à l'autre. L'existence d'une relation dose-effet rend en effet peu probable l'explication de la relation tabac-GEU par un autre facteur (ou comportement) associé à la consommation de tabac, car ce facteur devrait aussi être lié au risque de GEU par une relation de type dose-effet. Le dernier argument, enfin, est la plausibilité biologique de la relation tabac-GEU : la contractilité tubaire, et d'autre part un effet毒ique direct qui altère la motilité tubaire et la fonction ciliaire de la trompe [7].

Il y a donc un faisceau d'arguments assez solide en faveur de la nature causale de l'association entre la consommation de tabac et le risque de GEU. Ce résultat est important à la fois sur le plan des connaissances scientifiques, et sur celui de la Santé Publique car il autorise à penser que des actions préventives dirigées contre le tabagisme auront effectivement des effets sur l'incidence des GEU. On peut ainsi conclure de nos résultats qu'une GEU sur cinq pourrait être évitée si les femmes ne fumaient pas. C'est un argument supplémentaire pour convaincre les femmes de supprimer ou de diminuer leur consommation de tabac, et plus particulièrement celles qui ont des difficultés à obtenir une grossesse. L'échelle de risque est un outil qui peut être utile aux cliniciens pour montrer de façon plus concrète aux femmes le gain potentiel lié à l'arrêt du tabagisme.

## RÉFÉRENCES

- [1] ACOG Technical Bulletin Number 180 - May 1993. Smoking and reproductive health. *Int J Gynecol Obstet* 1993 ; 43 : 75-81.
  - [2] Gindoff PR, Tidey GF. Effects of smoking on female fecundity and early pregnancy outcome. *Semin Reprod Endocrinol* 1989 ; 7 : 305-303.
  - [3] Kendrick JD, Merritt RK. Women and smoking : an update for the 1990s. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 528-535.
  - [4] Coste J, Job-Spira N, Fernandez H. Increased risk of ectopic pregnancy with cigarette smoking. *Am J Public Health* 1991 ; 81 : 199-201.
  - [5] Stergachis A, Scholes D, Daling JR, Weiss NS, Chu J. Maternal cigarette smoking and the risk of tubal pregnancy. *Am J Epidemiol* 1991 ; 133 : 332-7.
  - [6] Handler A, Davis F, Ferre C, Yeko T. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989 ; 79 : 1239-42.
  - [7] Boyer J, Costa J, Fernandez H, Job-Spira N : Tabac et grossesse extra-utérine. Arguments en faveur d'une relation causale. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique* 1998. Sous presse.
  - [8] Boyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J : Épidémiologie - Principes et méthodes quantitatives. *Les Éditions INSERM*, 1993.
  - [9] Coste J, Boyer J, Job-Spira N : Construction of composite scales for risk assessment in epidemiology : an application to ectopic pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1997 ; 145 : 227-239.

