



COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES
ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS

VÔ SINH VÀ YẾU TỐ MÔI TRƯỜNG


5^{ème} Congrès Franco-Vietnamien de
Gynécologie Obstétrique

Hanoi 15-16 mai – Ho Chi Minh 18-19 mai
2017

DOCTEUR GILLES DAUPTAIN

- ▶ Với một cặp vợ chồng, vô sinh là kết quả do yếu tố môi trường, điều kiện sống, và những ảnh hưởng **di truyền**
- ▶ Tình trạng vô sinh của một thể hệ có thể bị ảnh hưởng bởi:
 - ✓ yếu tố **độc hại** tác động ở thời kì **trong tử cung** (ô nhiễm, rối loạn nội tiết, khác: thuốc lá – rượu – thức ăn)
 - ✓ những yếu tố mắc phải ở người trưởng thành **chất lượng sống** thể thao quá mức, nghề nghiệp, stress etc ...)

VÔ SINH VÀ MÔI TRƯỜNG

- ↓ chất lượng tinh trùng giai đoạn 1989/2005
- ↑ ung thư tinh hoàn, tinh hoàn ẩn, lỗ đái lệch thấp giai đoạn 1998/2008
- **Sinh sản muộn +++**
- Nghiện thuốc lá, tăng cân, phơi nhiễm môi trường:
chất độc hữu cơ – PCB (Polychlorobiphényle, thuốc trừ sâu) – kim loại nặng –
có ảnh hưởng liều thấp + tác động đa dạng
- Nghiên cứu = khó khăn đặc thù:
-  Định lượng ảnh hưởng của phơi nhiễm môi trường thời kì trong tử cung



1/ Đo lường phơi nhiễm

2/ định lượng các yếu tố sinh học liên quan (marqueurs...)

**BÁO CÁO INSERM /AGENCE
BIOMÉDECINE 7 / 07 / 2011**

LES MARQUEURS

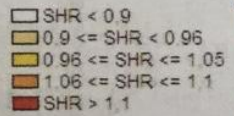


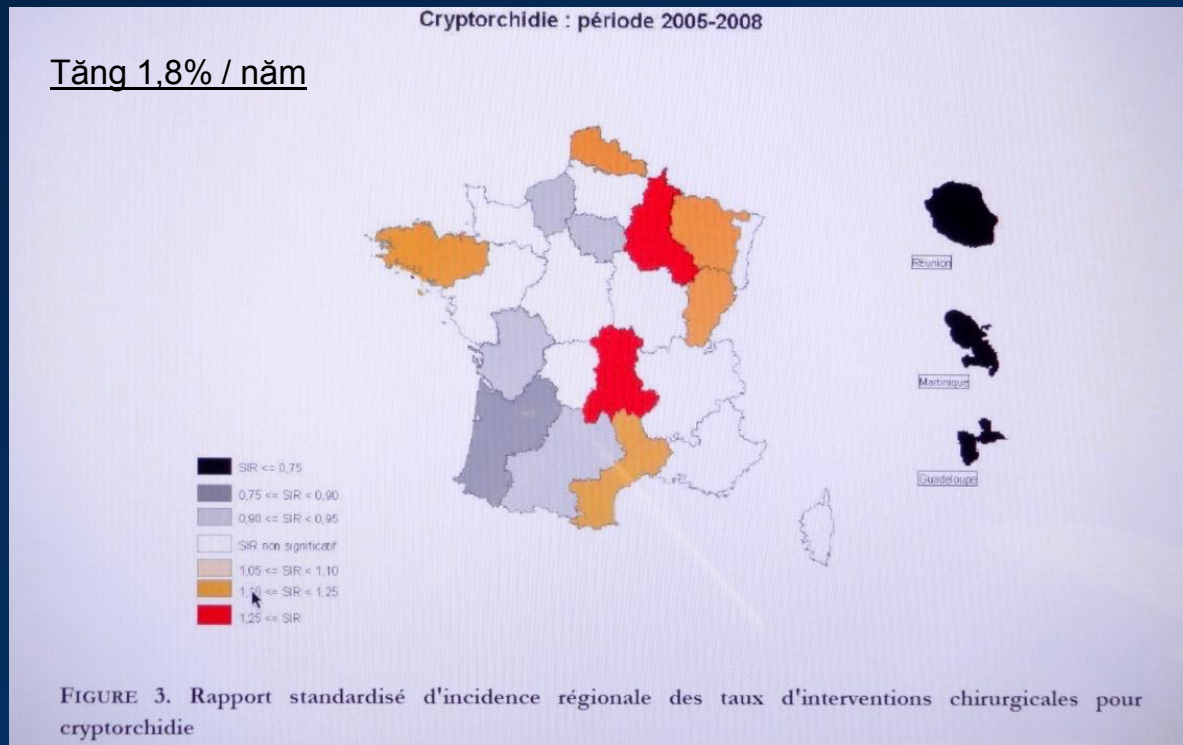
FIGURE 2. Rapports standardisés par région du taux de patients opérés pour le cancer du testicule (SHR) sur la période 2004-2008 (d'après Kudjawa Y et al., 2012)

Note : le taux élevé de la région du Limousin n'a pas été commenté car il n'était pas statistiquement significatif

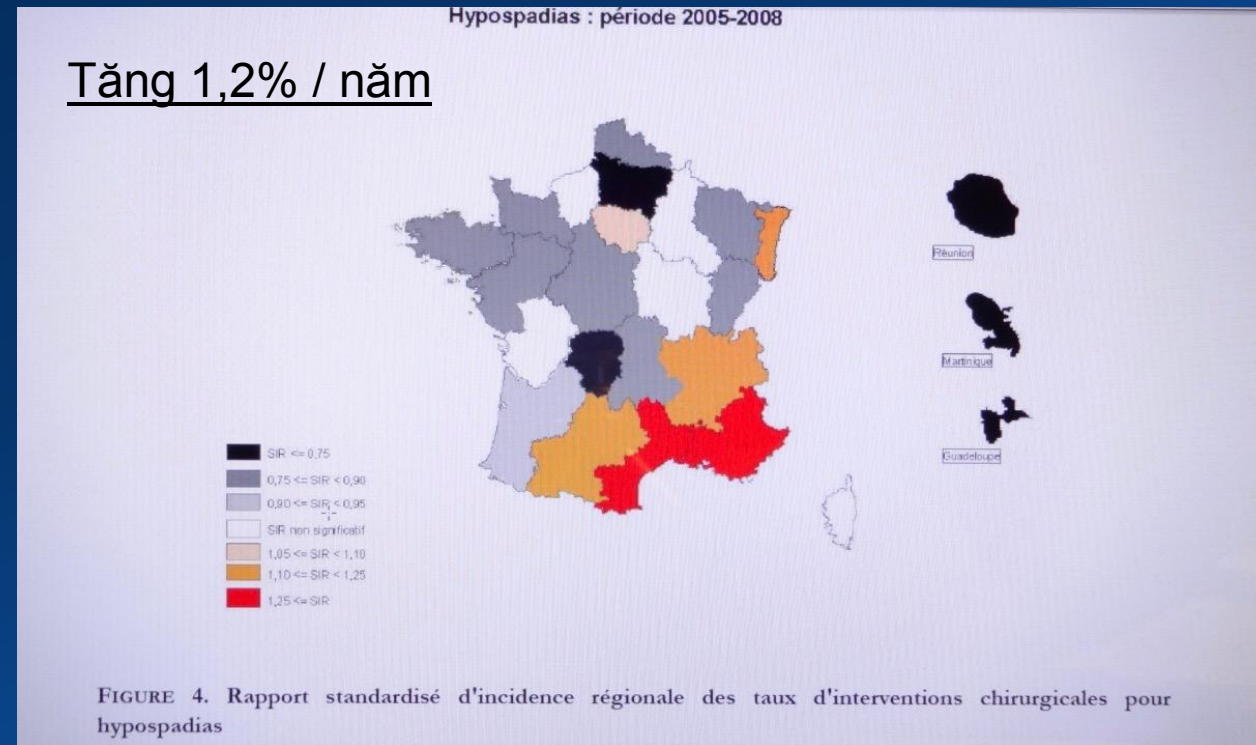
Ung thư tinh hoàn:

Tăng 2,5% thời kì 1998/2008

Tình hoàn ẩn



Lỗ đài lệch thấp



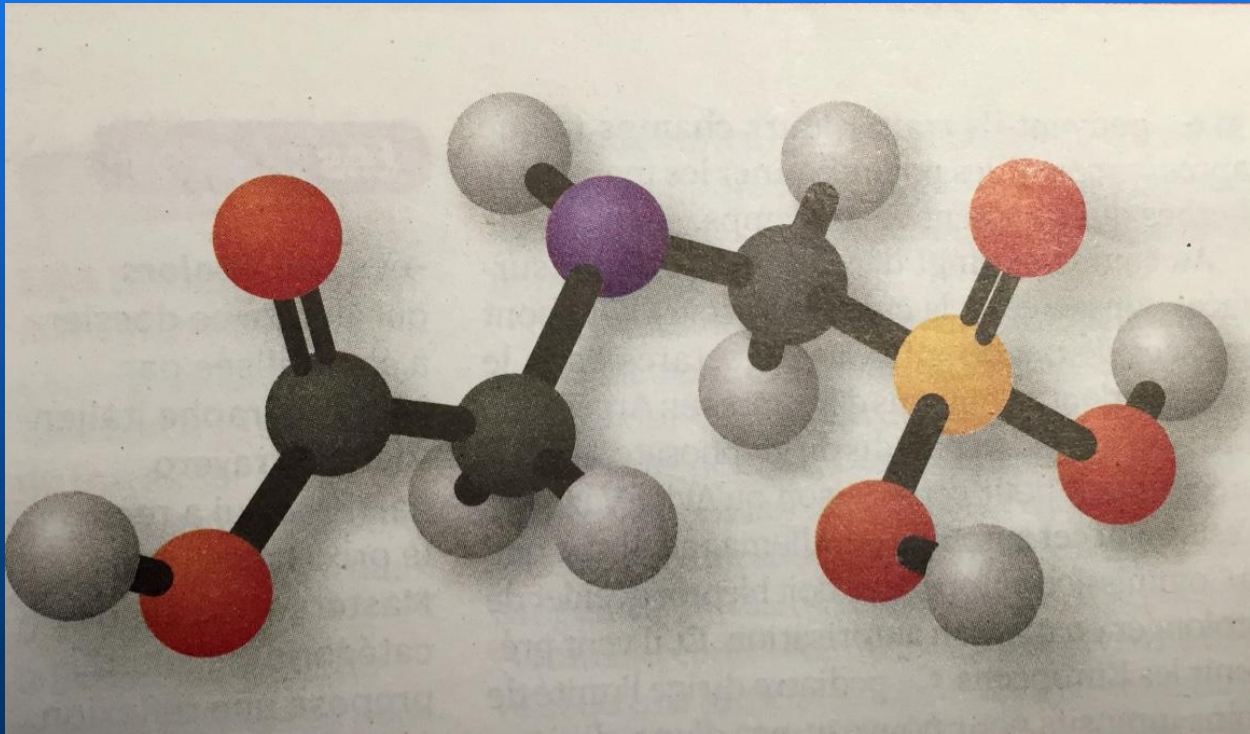
ẢNH HƯỞNG CỦA MÔI TRƯỜNG LÀ CÓ THỰC?
LES MARQUEURS

TABLEAU XI. Limites inférieures de référence des paramètres du sperme humain (WHO, 2010)

Paramètre	Limite basse de référence
Volume du sperme (ml)	1,5 (1,4-1,7)*
Nombre total de spermatozoïdes (10^6 par éjaculat)	39 (33-46)*
Concentration de spermatozoïdes (10^6 /ml)	15 (12-16)*
Mobilité totale (Pr + NP, %)	40 (38-42)*
Mobilité progressive (Pr, %)	32 (31-34)*
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55-63)*
Morphologie (formes normales, %)	4 (3,0-4,0)*

* 5^e percentile (et intervalle de confiance à 95 %). Pr = Spermatozoïdes progressifs, NP = Spermatozoïdes non progressifs.

TIÊU CHUẨN « THỤ THAI » CỦA TINH TRÙNG



2008 : 600 000 Tonnes
2011: 650 000 Tonnes
2012 : 720 000 Tonnes

**KHÓ KHĂN NGHIÊN CỨU
MÔI TRƯỜNG:
GLYPHOSATE –
« ROUNDUP® »**

✓ OM.S. 2015 :

CIRC = GÂY UNG THƯ

✓ F.A.O (OMS)= KHÔNG
GÂY UNG THƯ

✓ BUNDESINSTITUT
RISIKOBEWERTUNG :

= KHÔNG GÂY UNG THƯ

✓ E.F.S.A NOV 2015 :

= KHÔNG GÂY UNG THƯ
Autorisation pour 8 mois en
2016 (15ans > 10ans > 7ans)

✓ **ĐỘC TÍNH SINH SẢN ???**

- ▶ Tác nhân xã hội
- ▶ Tác nhân sinh học
- ▶ Tác nhân dược học

(ĐỘC TÍNH SINH SẢN TRỰC TIẾP)

- ▶ Tác nhân lý - hóa

(RỐI LOẠN NỘI TIẾT)

**TÁC NHÂN MÔI
TRƯỜNG**

PHÂN LOẠI sơ lược

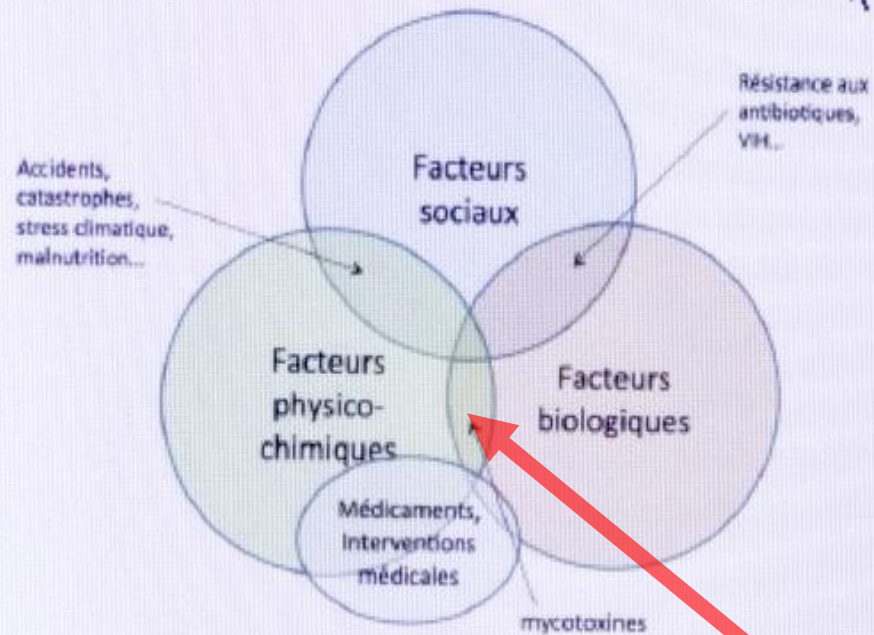


FIGURE 10. Différents types de facteurs environnementaux

TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG

- Tác nhân xã hội hành vi +++
- Tác nhân lý hóa (P.E)
- Tác nhân sinh học (parasitoses – viroses – I.S.T)
- Tác nhân dược học => do thầy thuốc (Thalidomide – Valproate – Distilbène)
- Đa tác nhân
- **PHỨC TẠP**

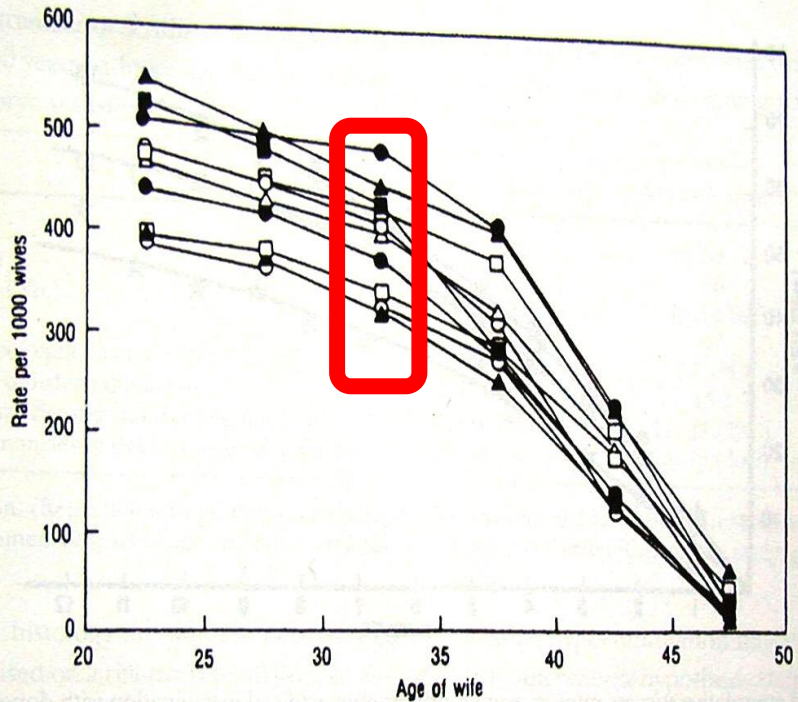


Fig 1. Fertility rates in 10 “natural” populations: Hutterites, marriages 1921-1930 (*closed triangles*); Geneva bourgeoisie, 17th century (*closed squares*); Canada, 18th century (*closed circles*); Normandy, 18th century (*open circles*); Hutterites, marriages before 1921 (*open squares*); Tunis, 19th century (*open triangles*); Normandy, marriages 1674-1742 (*closed circles*); Norway, marriages 1874-1876 (*open squares*); Iran, 20th century (*closed triangles*); Geneva bourgeoisie, 16th century (*open circles*). (Reprinted with permission from *Science*.⁵ Copyright 1986 American Association for the Advancement of Science.)

TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

Tuổi

□ Tuổi mang thai lần đầu ~30

□ Tỷ lệ phụ nữ > 35 tuổi Khám hiếm muộn lần đầu = + 3,5 năm trong 20 năm

+ 3,2 năm trong 50 năm gần đây =

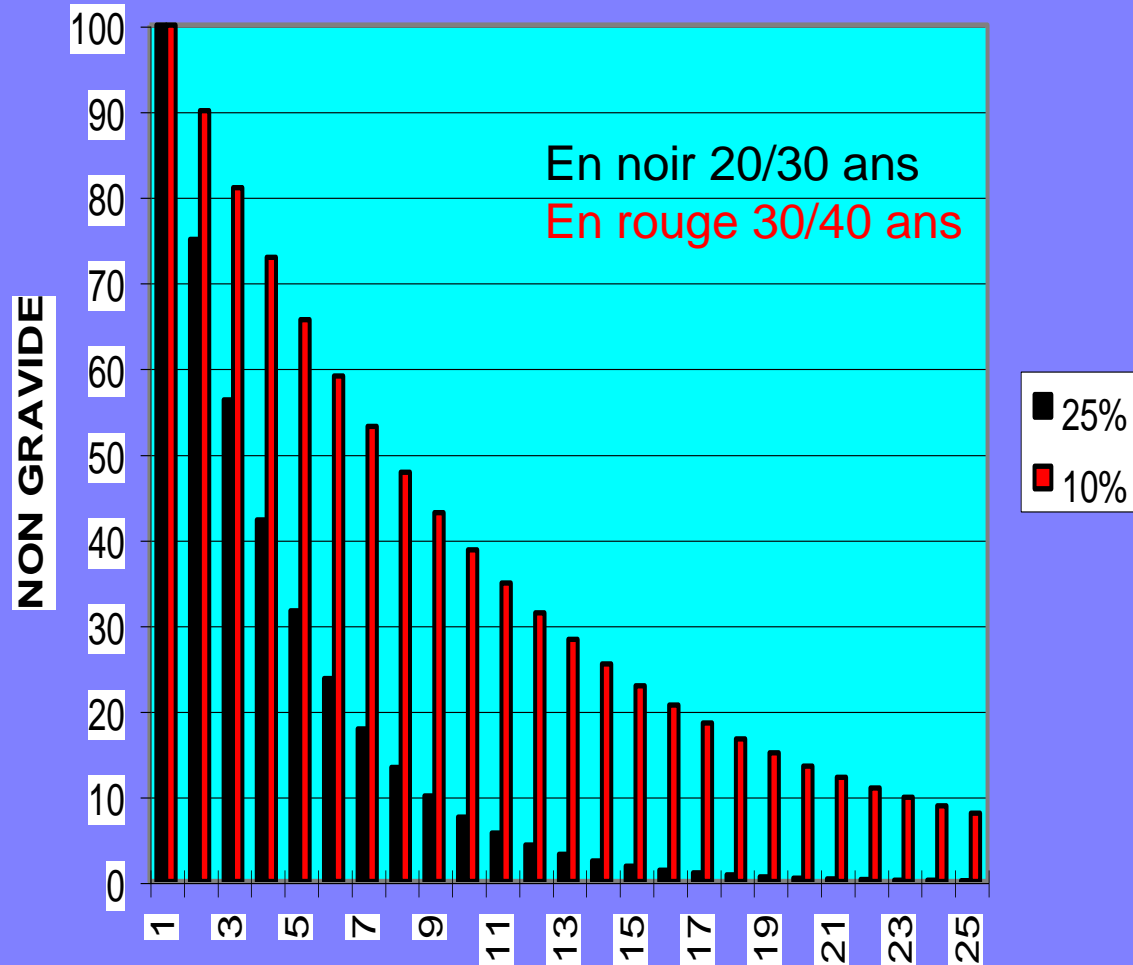
□ Khám hiếm muộn lần đầu Tỷ lệ phụ nữ > 35 tuổi

~30

TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

« Ngày nay ưu thế xã hội mang theo những khiếm khuyết về sinh học ... »

René FRYDMAN





XVIème siècle
Michel Ange



XXIème siècle
Mac Donalds

TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

LCÂN NẶNG :
BMI



- ▶ Tăng (♀ et ♂) mặc XXL 10,7%
- ▶ Liên quan Liều/Hiệu quả giữa I.M.C và vô sinh
- ▶ Chất lượng tinh trùng:
 - ✓ ↓ Số lượng và vận động TT - ↑ dạng không điển hình
 - ✓ ↑ Thiếu tinh, vô tinh
 - ✓ ↑ phân mảnh ADN
- ▶ Cơ chế: biến đổi hormonales, chức năng sertolienne, Stress oxydatif

TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

CÂN NẶNG (I.M.C)

1/ ở nam giới

1/ ở nam giới



TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

LCÂN NẶNG :
I.M.C



- ▶ 25% thừa cân – 15% béo phì
- ▶ Nguy cơ đẻ mang thai trong 1 năm ↑ 27% thừa cân – ↑ 78% nếu béo phì
- ▶ Không phóng noãn :
 - ✓ RR X1,3 khi BMI từ 24 - 25,9
 - ✓ RR X 3,5 khi BMI > 32
- ▶ Mỡ bụng = kháng đại kháng Insulin=> không phóng noãn ở ♀ BTĐN
- ▶ 50 à 70% BTĐN = kháng Insulin => kháng citrate de clomiphène.
- ▶ Việc đầu tiên = giảm cân để làm giảm cường androgènie và kháng Insulin
- ▶ ↓ khả năng HTSS và ↑ sảy thai

TÁC NHÂN XÃ HỘI VÀ MÔI TRƯỜNG

CÂN NẶNG (I.M.C)

2/ Ở phụ nữ

51 q, bphn ng

▶ THUỐC LÁ

✓ Trước mang thai: ↑ tinh hoàn ẩn –
↓ 20% SL tinh trùng. - ↓ thể tích tinh hoàn

✓ trưởng thành: ↓ khả năng bám tinh trùng/noãn –
↓ dự trữ buồng trứng(có hồi phục)

↓ khả năng xuất tinh ♂ - ↑ phân mảnh ADN – bất thường NST 1, 13, Y

✓ ↓ 40% cơ hội HTSS

▶ RƯỢU

✓ ♂ ↑ FSH/LH/E2 ↓ Testostérone

✓ ♀ ↑ sảy thai

▶ CÀNG SA

✓ ↓ thể tích và số lượng TT ➤ giảm khả năng thụ thai.
Kết hợp với thuốc lá++

YẾU TỐ XÃ HỘI VÀ HÀNH VI

ADDICTIONS

Thuốc lá : ↑ + 48% thành niên

Rượu

Cà phê

Cà phê

Rượu

Rượu

YẾU TỐ XÃ HỘI VÀ HÀNH VI

- ▶ Thuốc hạ áp: RL phóng noãn?
- ▶ Chẹn canxi: xuất tinh ngược dòng
- ▶ Thuốc đồng hóa: Tr. Sexualité
- ▶ Chống trầm cảm tricycliques - Lithium
- ▶ Prozac ® , Zoloft ®: Hyperprolactinémie – Tr. éjaculation
- ▶ KHÁNG SINH: Nitrofurantoïnes (spermatogèneser)
- ▶ Cyclosporines

THUỐC(1)

YẾU TỐ XÃ HỘI VÀ HÀNH VI

▶ Sulfalazine : ↓ testostérone

▶ HÓA TRỊ LIỆU

▶ TIA XẠ

▶ Finastéride (chữa hói)

✓ 3,8% Tr. Sexuels năm đầu

✓ vô tinh (hồi phục sau 3 tháng)

THUỐC(2)

YẾU TỐ HÀNH VI VÀ SINH HỌC

- ▶ KÍ SINH TRÙNG : Toxoplasmosis – Paludisme
- ▶ VIRUS : H.I.V – Rubéole – C.M.V – Virus ZV –
Parvo B19 – Zika ?
- ▶ VI KHUẨN : I.S.T – Tuberculose - Syphilis

NGUY CƠ NHIỄM TRÙNG

TRUNG

TRUNG

- ▶ Ô nhiễm không khí: khói diesel = nguy cơ khó xác định
- ▶ Ô nhiễm nước uống: chất khử khuẩn. NP yếu
- ▶ Kim loại: Chì ?? – Cadmium ??
- ▶ Thuốc trừ sâu: nghi ngờ lớn: tiêu chuẩn xác định đang được thực hiện (2016)
- ▶ Ô nhiễm chất hữu cơ tồn dư: DDT (DiChloroDiphénylTetrachloroéthane ➤ tinh hoàn ần)
PCB (PolyChloroBiphényle)-
chất chống cháy (PBDE) ➤ ↓ khả năng thụ thai
- ▶ Phénols (Bisphénol A) ↓ mật độ tinh trùng
- ▶ Dung môi (Éthers glycol) : có thể ảnh hưởng chất lượng tinh trùng

TÁC NHÂN LÝ- HÓA

Tác nhân gây độc không do hành vi(1)

= **RỐI LOẠN NỘI TIẾT**

Vấn đề chung: đo lường phơi nhiễm
+++

+++
Vấn đề chung: đo lường phơi nhiễm

= **RỐI LOẠN NỘI TIẾT**

PE : produits du quotidien et contamination de l'écosystème



Alimentation

111 Pesticides sur 287 affectent les hormones thyroïdiennes (EFSA)



Ustensiles de cuisine Perfluorés, BPA



Cosmétiques 70% des fonds de teint, 40% des rouges à lèvres, 38% des crèmes pour le visage, 36% des déodorants, 30% des dentifrices et 24% des shampooings contiennent au moins un PE.

...119 PE dans les additifs et matériaux à usage alimentaire

Contenants alimentaires (sauf France) Bisphénol



Dispositifs médicaux



Bisphénol Phtalates

Produits d'entretien: alkylphénols

Meubles, textiles, matériel électronique Polybromés, Perfluorés



Eau : Nitrates, Perchlorates



Jouets : BPA, Phtalates





Le BPA, un PE emblématique

Bisphénol A : le Sénat interdit la commercialisation des biberons
Paris le 25 Mars 2010

Le Bisphénol A sera aussi interdit dans les contenants alimentaires

Les députés ont voté mercredi une proposition de loi de interdiction par le gouvernement interdisant le bisphénol A dans les contenants alimentaires à compter du 20in et des 2012 pour des biberons aux enfants de moins de 3 ans.

26 NOVEMBRE 2010 :
Interdiction dans l'Union Européenne

Vote unanime des députés (Oct 2011) et sénateurs (Déc 2012)



Se les biberons contenant du bisphénol A ont interdits en France depuis 2010, la interdiction étendue à tous les autres objets. En particulier, les tétine, les jouets des enfants. L'Assemblée a voté mercredi une proposition de loi de interdiction par le gouvernement interdisant le bisphénol A dans les contenants alimentaires à compter de 2014 et des 2017 pour les contenants alimentaires de produits destinés aux enfants de moins de 3 ans.



Même à faible dose, le bisphénol A constitue un danger pour l'homme

ANSES :
Sept 2011,
Avril 2012



Bisphénol A et cancer : les preuves s'accroissent

12 MARS 2012 (09 04 2012 à 10h45 - Mis à jour le 09 04 2012 à 11h44)
Par Paul Deskinenon et Stéphanie Foucart

Interdiction dans les jouets : avril 2015 (Loi Santé)



Coût économique des PE

Union Européenne : 1,2% PIB (217 Mrds \$, 157 Mrds€)

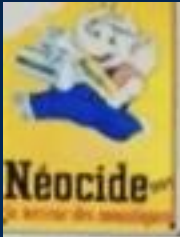
Trasande L^{et} al Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European union. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Apr;100(4):1245-55.

Perte de QI , autisme, Déficit d'attention, Hyperactivité, obésité infantile , adulte, diabète, cryptorchidie, infertilité masculine, mortalité associées à la réduction de la testostérone.

USA : 2,3 % du PIB (340 Mrds \$, 246 Mrds €)

Attina TM^{et} al Exposure to endocrine-disrupting chemicals in the USA: a population-based disease burden and cost analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016 Oct 17.

Perte de QI due au polybromés . Perte liée aux pesticides organophosphorés plus élevée en Europe(\$121 Milliards), qu'aux USA (\$ 42 Milliards).



DDT Exposure in Utero and Breast Cancer

Barbara A. Cohn, Michele La Merrill, Nickloui Y. Krigbaum, Gregory Yeh, June-Soo Park, Lauren Zimmermann, and Piera M. Cirillo

Child Health and Development Studies (B.A.C., N.Y.K., L.Z., P.M.C.), Public Health Institute, Berkeley, California 94709; Department of Environmental Toxicology (M.L.M.), University of California, Davis, California 95616; Environmental Chemistry Laboratory (G.Y., J.-S.P.), California Department of Toxic Substances Control, Berkeley, California 94709; and Public Health Institute (G.Y.), Oakland, California 94607

52 ans plus tard
chez les femmes
exposées in
utero.....

Etude cas-témoins suivi pendant 54 ans de 9300 filles :
118 cas de cancers du sein diagnostiqués à l'âge de 52 ans et
354 témoins appariés sur l'année de naissance

Résultats:

- Excès de cancer du sein selon le degré d'imprégnation maternelle en DDT → Risque x 3,7 (IC 95% = 1.5-9.0).
- Pas de lien avec les lipides, le poids, la « race », l'âge et l'histoire du cancer du sein.

TÁC NHÂN LÝ -HÓA

- ▶ **DIOXINE** : TCDD thụ thể của AhR cạnh tranh với l'oestradiol (hoạt hóa / ức chế) => rối loạn nội tiết.
➔ □ có thể liên quan LNMTC.
- ▶ **DISTILBÈNE** : ảnh hưởng khả năng sinh sản ♀ phơi nhiễm trong tử cung. Nguy cơ cho thế hệ sau (dị dạng cơ quan sinh dục ngoài ở nam (thế hệ 2) và nữ, ung thư PK) (thế hệ 1)

Tác nhân gây độc
không do hành vi(2)
= **RỐI LOẠN NỘI TIẾT**
« **xéno-oestrogènes** »
Vấn đề chung: đo lường
phơi nhiễm +++

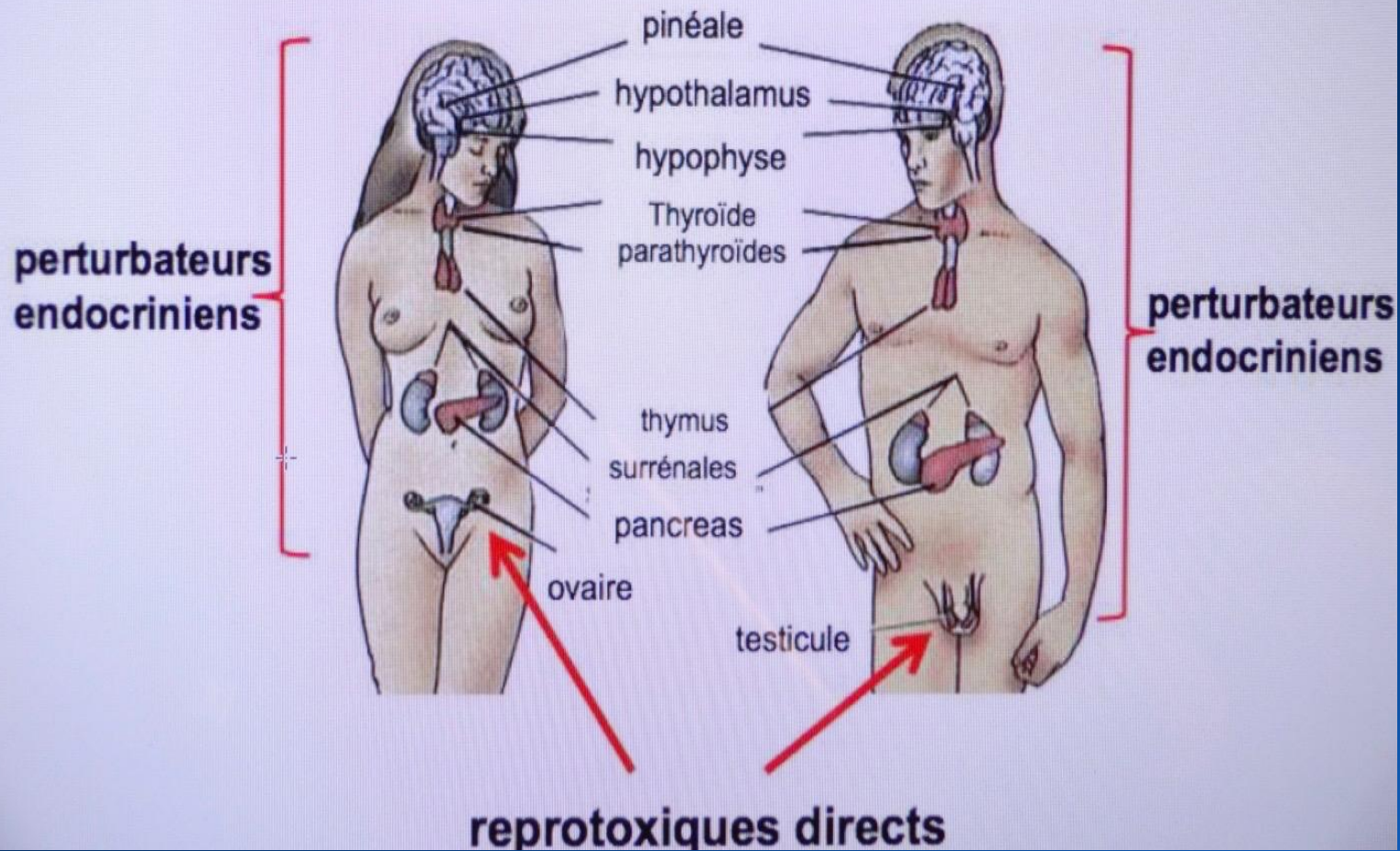
phơi nhiễm +++
Vấn đề chung: đo lường
« **xéno-oestrogènes** »

TÁC NHÂN LÝ- HÓA

- ▶ TIA ION HÓA
- ▶ TRƯỜNG ĐIỆN TỪ
- ▶ PHƠI NHIỆM NÓNG

KHÁC....

SINH HỌC CỦA CÁC TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG



CHẤT GÂY ĐỘC SINH SẢN TRỰC TIẾP VÀ RỐI LOẠN NỘI TIẾT

Rối loạn nội tiết: định nghĩa « trung tâm bảo vệ môi trường »

- ▶ Chất ngoại lai ảnh hưởng đến việc sản xuất, chế tiết, vận chuyển, chuyển hóa, kết nối, hoạt động hay loại bỏ những hormones tự nhiên chịu trách nhiệm duy trì, cân bằng nội môi và điều hòa quá trình phát.

Định nghĩa O.M.S :

- ▶ Chất ngoại lai hoặc hỗn hợp ảnh hưởng chức năng của hệ thống nội tiết và bởi cơ chế nhân-quả làm ảnh hưởng sức khỏe một cá nhân, thế hệ sau của người đó hoặc nhóm dưới
- ▶ Là cơ chế sinh lý của ra tín hiệu **bình thường** hơn là cơ chế sinh lý của chất độc. ảnh hưởng đến sự tập trung với nồng độ thấp hơn mức cảnh báo của các nhà độc chất học => liên quan liều/ảnh hưởng cổ điển còn tranh cãi.

SINH HỌC ẢNH HƯỞNG TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG

- ▶ **P.E** : ảnh hưởng khác nhau giữa các loài (Phtalates : ảnh hưởng # chuột cống/chuột nhắt và chuột cống/người)
- ▶ Ví dụ về P.E :
 - ✓ bất thường chức năng sinh sản và ung thư ở thể hệ sau của ♀ điều trị D.E.S
 - ✓ Dioxine (Seveso – « Agent Orange »)
 - ✓ Bi-sphénol A : trong lượng khi sinh, PC, khoảng cách hậu môn-sinh dục ♀ phơi nhiễm.

SINH HỌC ẢNH HƯỞNG TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG

- ▶ Cơ chế hoạt động P.E = hoạt tính « **xéno-oestrogénique** » : giống tác động E2 kích hoạt thụ thể (D.E.S)
- ▶ Phức hợp hormone/récepteur liên quan đến chuỗi ADN đặc hiệu. Thuốc trừ sâu organo-chlorés phản ứng RE et thay thế 17 BètaE2
- ▶ Khi so sánh với hiệu quả SPRM (TMX) : hoạt tính pro-oestrogénique trong một số trường hợp và anti-oestrogéniques trong những trường hợp khác. (agonistes/antagonistes)
- ▶ Kích thích aromatase (Thuốc trừ sâu organochlorés : testostérone => oestradiol)
- ▶ Dioxine : thụ thể đặc hiệu « AhR ». Kết hợp với thụ thể E2 kích thích hoặc ức chế. Anti hoặc pro-oestrogénique ???

SINH HỌC ẢNH HƯỞNG TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG

- ▶ Một số P.E gây ảnh hưởng với liều thấp ở thời kì bào thai và chu sinh bằng những hiệu ứng **khác nhau** theo thời gian và trong nhiều thể hệ
- ▶ **L'épigénétique** có thể giải thích những hiệu quả khác nhau và sự đặc biệt nhạy cảm của **thời kỳ chu sinh**
- ▶ Một số ảnh hưởng có thể nhận thấy được ngay khi ra đời (tinh hoàn ẩn- lỗ đái lệch thấp), nhưng cũng có thể biểu hiện muộn hơn (như một số bệnh ung thư, ảnh hưởng khả năng sinh sản)
- ▶ Khả năng **ảnh hưởng « từ thể hệ này → thể hệ khác »** : trường hợp D.E.S

SINH HỌC ẢNH HƯỞNG TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG: L'ÉPIGÉNÉTIQUE

GÉNÉTIQUE VÀ ÉPIGÉNÉTIQUE

- ▶ Mã hóa gen= 46 NST – 25 000 gènes
- ▶ **ÉPIGÉNÉTIQUE** : điều khiển hoạt động của gene khi tạo điều kiện hay hạn chế biểu hiện của gene.
Mã hóa ADN = « công thức nấu ăn »
Épigénétique = tài năng của đầu bếp
- ▶ Sự thay đổi không ảnh hưởng biến động chuỗi ADN.
- ▶ Sự thay đổi có thể truyền đạt trong nhóm tế bào (kiểu hình) và có thể hồi phục
- ▶ Tồn tại sự thay đổi épigénétiques pérennes, tồn tại khi tín hiệu tạo ra nó biến mất.



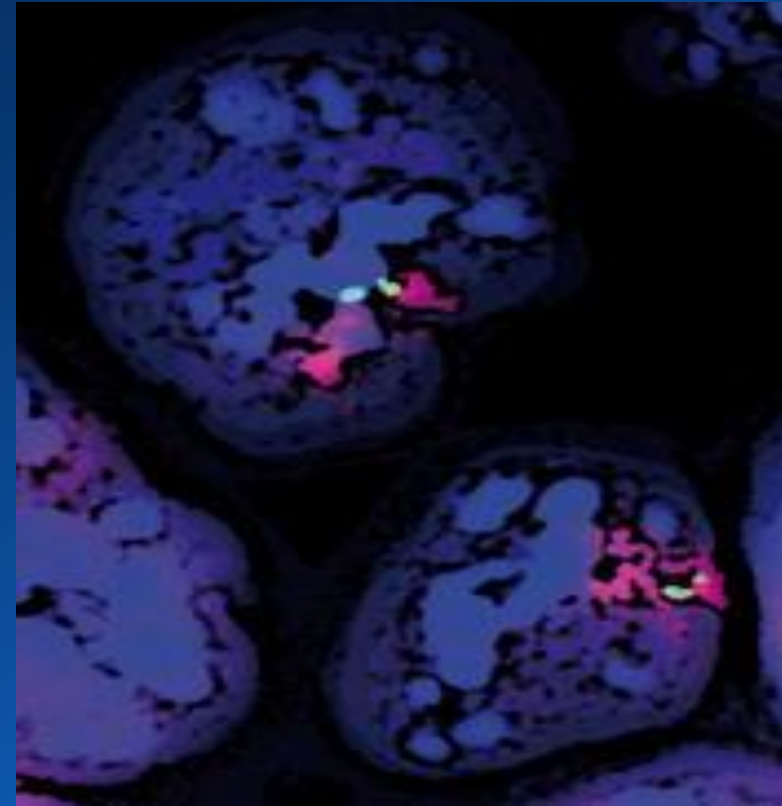
- ▶ Thay đổi épigénétiques = **dấu ấn sinh hóa** áp lên ADN (méthyl hóa) hay trên những protéines cấu trúc: histones (méthyl hóa ou acétyl hóa)
- ▶ Bất hoạt = méthyl hóa ADN, hoặc nén trên histones : hétérochromatine bất hoạt / euchromatine thẩm thấu vào enzymes
- ▶ Métaphore = bande magnétique / scotch
- ▶ ở những phôi thai đa tiềm năng từ những tế bào khởi đầu ➤ biệt hóa tế bào Gan, Não,... Sự thay đổi được truyền trong quá trình phân chia tế bào.
- ▶ Truyền đạt giữa các thế hệ?

NHỮNG THAY ĐỔI LIÊN QUAN NGOẠI CẢNH



DẤU ẤN BỐ MẸ

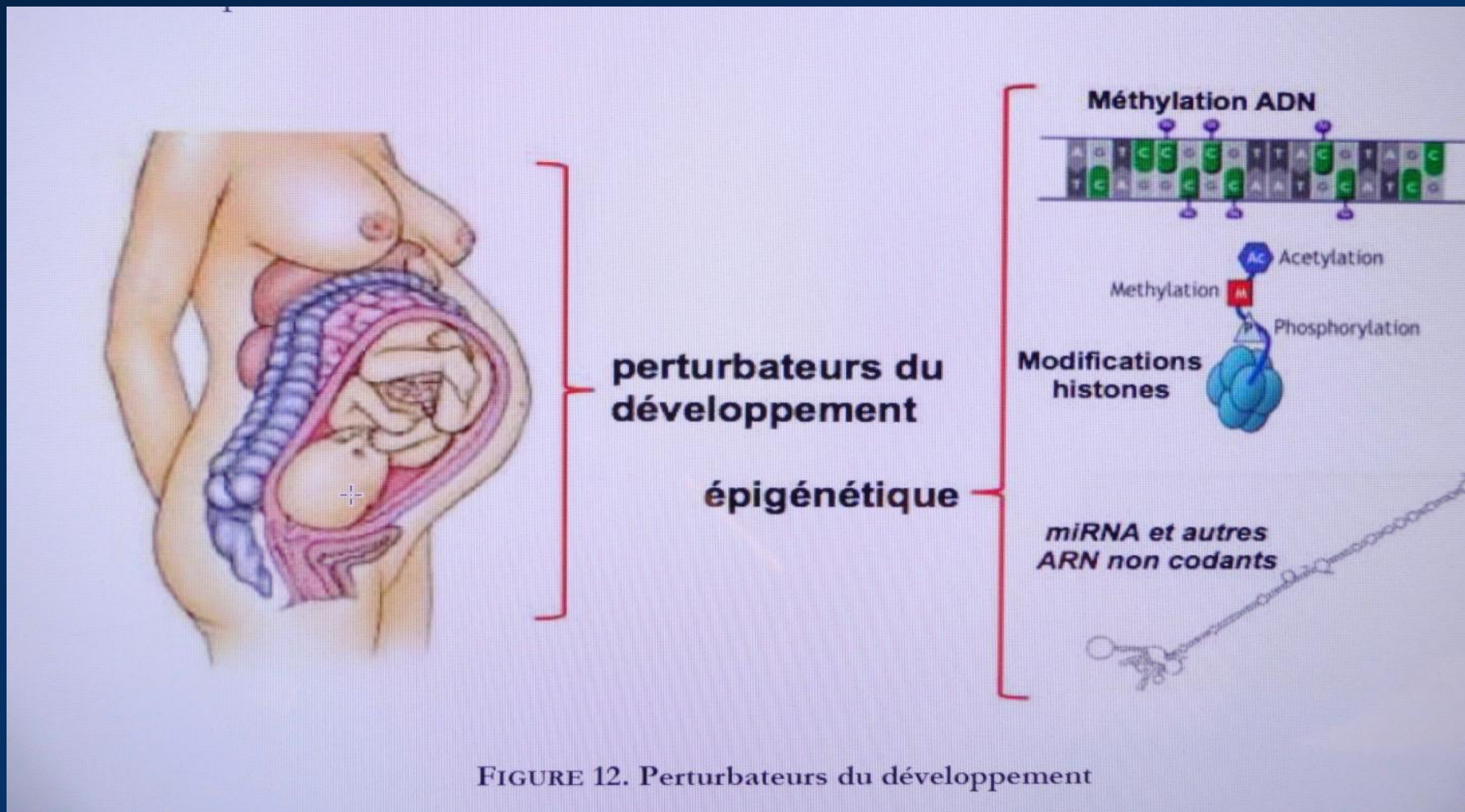
- ▶ Cần thiết cho mỗi cặp gene « tắt » biểu hiện gene của bố hay mẹ
- ▶ Dấu ấn bố mẹ được xóa trong những giao tử («về từ đầu »)
- ▶ Ấn trên NST. X ở phụ nữ XX: Bất hoạt thay phiên gene ở một trong 2 NST X



TRƯỜNG HỢP:
STRESS

- ▶ Bị méthyl hóa *ngoại di truyền* truyền lại do « hồi ức sau tổn thương » (chiến tranh Vietnam/Irak – khủng bố – bạo lực tình dục)

Gène Nr3c1 :
gène điều hòa
Stress



TÁC NHÂN GÂY RỐI LOẠN SỰ PHÁT TRIỂN

- ▶ Phải thừa nhận rằng những thay đổi chức năng trong sự biểu hiện của gènes không được truyền lại một cách bền vững từ thế hệ này qua thế hệ khác
- ▶ Những cơ chế của sự thay đổi ADN bởi méthyl hóa , sự thay đổi các histones, trong đó có chromatine, và sự thay đổi ARN không mã hóa dẫn đến **sự thay đổi gene có thể truyền lại** qua các mitoses, phụ thuộc môi trường.
- ▶ Sự truyền đạt có thể ảnh hưởng sự biểu hiện gene ở người trưởng thành , giải thích việc ảnh hưởng đa dạng.
- ▶ Sự truyền đạt giữa các thế hệ vẫn còn chưa hiểu biết được toàn bộ.

SINH HỌC CỦA CÁC TÁC NHÂN MÔI TRƯỜNG : L'ÉPIGÉNÉTIQUE

- ▶ Sử dụng những hiểu biết về những thay đổi môi trường trong vô sinh trước tiên là để cải thiện hiệu quả điều trị vô sinh, đặc biệt là AMP, và gợi ý giả thuyết về những dị dạng quan sát thấy ở những thể hệ sống qua thảm họa.
- ▶ 2,7% trẻ em Pháp ra đời có sử dụng kĩ thuật hỗ trợ sinh sản
- ▶ Hiệu quả của các trung tâm HTSS bắt đầu từ tờ « phiếu khai thông tin cặp vợ chồng » (Dr Sylvie Alvarez – Centre Cherest, Paris)

VÔ SINH VÀ MÔI TRƯỜNG: KẾT LUẬN