



HAL
open science

Impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV au CHU de Bordeaux : étude rétrospective

Adeline de Roquemaurel

► **To cite this version:**

Adeline de Roquemaurel. Impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV au CHU de Bordeaux : étude rétrospective. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01980970

HAL Id: dumas-01980970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01980970v1>

Submitted on 14 Jan 2019

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.

UNIVERSITE DE BORDEAUX
U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2018

Thèse n°3156

THESE
POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Lundi 22 octobre 2018 à BORDEAUX

Par

Adeline DE ROQUEMAUREL

Née le 20 février 1988 à Tassin-la-Demi-Lune (69)

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR LES RESULTATS DE LA FIV
AU CHU DE BORDEAUX : ETUDE RETROSPECTIVE

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Aline PAPAXANTHOS

Jury

M. le Professeur Claude HOCKE	Président
M. le Professeur Roger SALAMON	Membre
Mme le Docteur Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX	Membre
M. le Professeur Jean PARINAUD	Membre
Mme le Docteur Aline PAPAXANTHOS	Directeur

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude Hocké,

Vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur Aline Papaxanthos,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger mon travail pendant ces mois de préparation.

A Monsieur le Professeur Roger Salamon,

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Madame le Docteur Lucie Chansel-Debordeaux,

Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie d'avoir consacré du temps à me donner de précieux conseils sur ma future carrière professionnelle. Ta rigueur et ton professionnalisme sont des qualités que je m'efforcerai d'appliquer dans ma vie future.

A Monsieur le Professeur Jean Parinaud,

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Soyez assuré de mon profond respect.

A mes parents, je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien que vous m'avez apporté pendant ces longues années d'étude. Merci infiniment pour votre écoute et votre disponibilité à n'importe quel moment lors de mes baisses de moral. Merci pour tout, je vous aime !

A mon frère, un grand merci pour ton soutien pendant mes années d'internat et pour tous tes conseils avisés !

A toute l'équipe de BDR avec qui j'ai passé de très bons moments : sorties bowling, restaurants, escape game, laser game...

- Au duo de choc Anna et Marianne avec qui nous avons bien rigolé
- A tous les techniciens qui ont assuré ma formation
- A Monique pour ta bienveillance et ta formation de qualité
- Au Docteur Volcy Soula
- A Juliette : un grand merci pour ton écoute, ton soutien et ton aide dans la rédaction de ma thèse.
- A mes co-internes : merci pour votre soutien lors de mon dernier semestre.

Aux amis non carabins, qui m'offrent un vrai bol d'air frais ! Merci !

A mes amis lyonnais, avec qui j'ai de superbes souvenirs. Bien que la distance nous sépare, nous resterons toujours proches.

A Chloé, mon amie de toujours... A tous ces bons moments passés ensemble. Notre amitié n'est pas près de se terminer.

A mes amis bordelais et particulièrement à Thomas, qui m'a bien aidé pour les statistiques de ma thèse !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	6
LISTE DES ABREVIATIONS.....	8
INTRODUCTION.....	9
I- MISE AU POINT SUR LES EFFETS DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE.....	9
1. Généralités sur les polluants.....	9
1.1. Sources des polluants.....	9
1.2. Mécanismes d'action des polluants.....	12
1.2.1. Stress oxydatif.....	12
1.2.2. Altérations de l'ADN.....	14
1.2.3. Inflammation systémique.....	15
1.3. Effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine.....	15
1.3.1. Effets respiratoires.....	16
1.3.2. Effets cardiovasculaires.....	16
1.3.3. Autres effets.....	17
1.4. Effets de la pollution atmosphérique sur la reproduction humaine.....	18
1.4.1. Effets sur la fertilité spontanée.....	18
1.4.2. Effets sur les paramètres reproductifs masculins.....	19
1.4.3. Effets sur les paramètres reproductifs féminins.....	21
1.4.4. Effets sur la grossesse.....	23
1.4.5. Effets sur le fœtus.....	24
1.4.5.1. Mortalité intra-utérine.....	24
1.4.5.2. Diminution de la croissance intra-utérine.....	25
1.4.5.3. Prématurité.....	27
1.5. Effets de la pollution atmosphérique sur les résultats en FIV.....	28
1.5.1. Effets sur les paramètres de FIV.....	28
1.5.2. Importance de la filtration de l'air.....	32

2. Surveillance de la qualité de l'air en Nouvelle-Aquitaine.....	34
2.1. Stations de surveillance et mesure des polluants.....	34
2.2. Réglementations.....	34
II- ETUDE : IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR LES RESULTATS DE LA FIV AU CHU DE BORDEAUX.....	36
1. Matériels et méthodes.....	36
1.1. Type de l'étude.....	36
1.2. Population.....	36
1.3. Recueil de données.....	37
1.3.1 Données sur les paramètres en FIV.....	37
1.3.2 Données sur les polluants.....	38
1.3.3 Expression des résultats.....	39
1.4. Analyses statistiques.....	39
2. Résultats.....	40
3. Discussion.....	51
4. Conclusion.....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	55
ANNEXES.....	64

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Liste des Figures

Figure 1 : Le modèle du stress oxydatif (les différentes étapes).....	13
--	----

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique/transfert.....	41
---	----

Tableau 2 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de fécondation.....	41
--	----

Tableau 3 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire.....	42
---	----

Tableau 4 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux d'accouchement par ponction.....	42
---	----

Tableau 5 : Caractéristiques des groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air, le PM10 et le PM2.5.....	43
---	----

Tableau 6 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique/transfert.....	45
--	----

Tableau 7 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de fécondation.....	45
---	----

Tableau 8 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire.....	46
Tableau 9 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux d'accouchement par ponction.....	46
Tableau 10 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air.....	48
Tableau 11 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour la concentration en PM10.....	49
Tableau 12 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour la concentration en PM2.5.....	50

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : Acide Désoxyribonucléique
- AMP** : Assistance Médicale à la Procréation
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CO** : Monoxyde de carbone
- COV** : Composés Organiques Volatils
- DRO** : Dérivés Réactifs de l'Oxygène
- FIV** : Fécondation In Vitro
- GnRH** : Gonadotropin Releasing Hormone
- hCG** : human Chorionic Gonadotropin
- HAP**: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
- HEPA**: High Efficiency Particulate Air
- HSA**: Human Serum Albumin
- ICSI**: Intra-Cytoplasmic Sperm Injection
- LH**: Luteinizing Hormone
- NO2**: Dioxyde d'Azote
- O3**: Ozone
- PM**: Particulate Matter
- SO2**: Dioxyde de Soufre

INTRODUCTION

De nos jours, la qualité de l'air apparaît comme étant un enjeu majeur de santé publique. Les effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine ont été largement étudiés et il existe une littérature abondante sur le sujet. Néanmoins, actuellement peu d'études se sont intéressées aux conséquences des différents polluants sur les fonctions reproductives humaines et sur les résultats en Fécondation *In Vitro* (FIV).

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV, en termes de taux de grossesse clinique par transfert, de taux de fécondation, de taux de congélation embryonnaire et de taux d'accouchement par ponction, au CHU de Bordeaux.

I- MISE AU POINT SUR LES EFFETS DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE

1. Généralités sur les polluants

1.1. Sources des polluants

La pollution atmosphérique se définit par un mélange complexe de milliers de polluants pouvant interagir entre eux (1).

Les polluants atmosphériques peuvent être d'origine anthropique, c'est-à-dire produits par les activités humaines ou d'origine naturelle (émissions par la végétation, l'érosion du sol, les volcans, les océans, etc.). Tous les secteurs d'activité humaine sont susceptibles d'émettre ces polluants : les activités industrielles, les transports (routiers et non routiers), les activités domestiques (chauffage en particulier), l'agriculture, la sylviculture... (2,3).

La compréhension des phénomènes de pollution et leur prévision nécessite une bonne connaissance des sources de polluants, de leurs répartitions géographiques et des quantités de polluants émises tout au long de l'année. Les principaux polluants atmosphériques se

classent en deux grandes familles bien distinctes : les polluants primaires et les polluants secondaires. Les polluants primaires sont directement issus des sources de pollution (trafic routier, industries, chauffage, agriculture...). Il s'agit par exemple : des particules en suspension (PM10 et PM2.5), des oxydes de carbone (CO), des oxydes de soufre (SO), des oxydes d'azote (NO), des Composés Organiques Volatils (COV) et des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP). En revanche, les polluants secondaires ne sont pas directement rejetés dans l'atmosphère mais proviennent de réactions chimiques de gaz entre eux. C'est le cas notamment de l'ozone (O₃) et du dioxyde d'azote (NO₂). Les concentrations des polluants peuvent varier nettement en fonction des périodes de l'année, voire du moment de la journée (2). En effet, les polluants primaires présentent des concentrations hivernales plus importantes qu'en été, en raison notamment des conditions de stabilité de l'atmosphère plus fortes. L'ozone (O₃) est essentiellement produit pendant les saisons printanière et estivale puisqu'il se forme par réaction chimique à partir d'autres polluants sous l'action des rayons ultraviolets du soleil (4).

Les particules fines sont classées en fonction de leur diamètre : les PM10 (diamètre inférieur à 10 µm) et les PM2.5 (particules d'un diamètre inférieur à 2,5 µm). Les PM10 sont des particules en suspension inhalables puisque leur taille est suffisamment faible pour rentrer dans les voies respiratoires supérieures. Elles sont générées par les activités anthropiques telles que les industries, le chauffage domestique ou encore le trafic automobile. Les PM2.5 sont des particules très fines qui peuvent pénétrer dans les alvéoles pulmonaires et provoquer une altération du système respiratoire. Ces particules sont principalement émises par les véhicules diesel (4,5).

Le monoxyde de carbone (CO), gaz inodore et invisible, provient de la combustion incomplète des combustibles (charbon, bois, gaz, fuel...). On peut le trouver à l'intérieur des locaux en cas de mauvais entretien d'un appareil de chauffage domestique (poêles, chaudières...), de l'utilisation d'appareils vétustes, du manque de renouvellement d'air causé par l'obturation des grilles d'aération ou de conduits de fumée obturés empêchant l'évacuation des gaz brûlés (4).

Le dioxyde de soufre (SO₂) est un gaz qui résulte essentiellement de la combustion de matières fossiles contenant du soufre (charbon, fuel, gazole...) et de procédés industriels. En France, compte tenu du développement de l'énergie électronucléaire, de la régression du fuel lourd et du charbon, d'une bonne maîtrise des consommations énergétiques et de la réduction de la teneur en soufre des combustibles et carburants, les concentrations ambiantes en SO₂ ont diminué en moyenne de plus de 50% depuis 15 ans (4).

Le monoxyde d'azote (NO) anthropique est formé lors des combustions à haute température (moteurs thermiques ou chaudières). Plus la température de combustion est élevée et plus la quantité de NO générée est importante. Au contact de l'air, le NO est rapidement oxydé en dioxyde d'azote (NO₂). Toute combustion génère donc du NO et du NO₂. En présence de certains constituants atmosphériques et sous l'effet du rayonnement solaire, les NO sont également, en tant que précurseurs, une source importante de pollution photochimique. En effet, le NO₂ rejeté par les véhicules, sous l'action du soleil, se transforme en partie en ozone (O₃). Dans l'habitat, le dioxyde d'azote (NO₂) provient des appareils utilisés pour le chauffage, la production d'eau chaude sanitaire et la cuisson des aliments (4).

Les Composés Organiques Volatils (COV) contiennent plus de 200 espèces chimiques. Ces COV sont utilisés, comme solvants notamment, dans la fabrication de produits de nettoyage (traitements de surfaces, nettoyages à sec), d'applications de pigments (fabrication de peinture, colles et encres, textiles). Ils sont présents dans les produits chimiques utilisés pour le bâtiment, le mobilier et l'entretien ou l'agroalimentaire. Ils sont également émis par le tabagisme. Ces composés volatils s'évaporent plus ou moins rapidement à température ambiante et de nombreux composés tels que les aldéhydes (formaldéhyde), les éthers de glycol ou les aromatiques (benzène, toluène) se retrouvent ainsi dans l'air des différents locaux. Du fait de leur utilisation dans de nombreux matériaux (ameublement et décoration) et produits de consommation courante, et de la multiplicité des sources, leur concentration est souvent plus élevée à l'intérieur qu'à l'extérieur (4).

Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) sont des composés formés de 4 à 7 noyaux benzéniques. Plusieurs centaines de composés sont générés par la combustion des

matières fossiles (notamment par les moteurs diesels) sous forme gazeuse ou particulaire. Le plus étudié est le benzo(a)pyrène.

L'ozone (O₃), polluant secondaire, résulte de la transformation photochimique de certains polluants dans l'atmosphère (en particulier l'oxyde d'azote, le monoxyde de carbone et les COV) sous l'effet des rayonnements ultraviolets. La pollution à l'ozone (O₃) augmente régulièrement depuis le début du siècle et les pics de pollution sont de plus en plus fréquents en été, notamment en zones urbaine et périurbaine (4).

1.2. Mécanismes d'action des polluants

1.2.1. Stress oxydatif

Une abondante littérature a mis en évidence ces dernières années un point commun à ces différents types de polluants : l'induction d'un stress oxydant qui déclenche une suite d'événements moléculaires et cellulaires aux conséquences multiples : réponse inflammatoire, modulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire, voire l'induction de la mort cellulaire (6).

Le stress oxydatif correspond à une agression des cellules par des radicaux libres très toxiques, aussi appelés Dérivés Réactifs de l'Oxygène (DRO). Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire. Ce mécanisme est expliqué par un déséquilibre entre les radicaux libres pro-oxydants et les antioxydants. La défense de l'organisme contre cette réaction se traduit par un système complexe de détoxification contre les DRO, comprenant des enzymes (superoxyde dismutase, catalase, glutathion peroxydase, etc.), des protéines chaperons et des petites molécules (vitamine E, vitamine C...) (Figure 1). Une faible production de ces espèces réactives, induit l'activation des systèmes antioxydants cellulaires mais ce mécanisme ne parvient pas à contrecarrer une quantité trop importante de radicaux libres. Ce stress oxydatif peut être lié à la fois à une défaillance des systèmes anti-oxydants ou à une surproduction de radicaux libres (6,7).

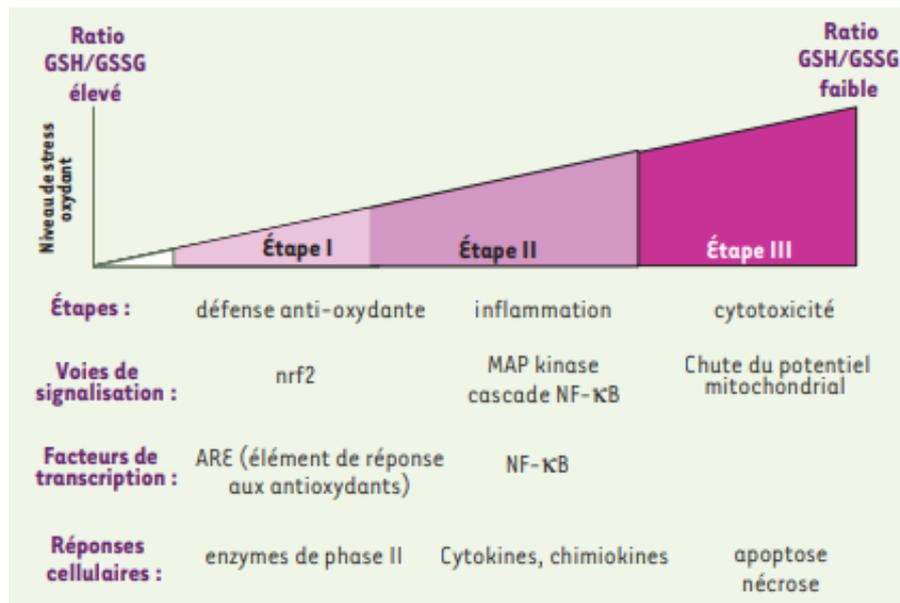


Figure 1 : le modèle du stress oxydatif (les différentes étapes)

Dans le cas de la pollution atmosphérique, le mécanisme physiopathologique est expliqué par une synthèse trop importante par les polluants de ces DRO dans l'organisme. Le stress oxydatif peut conduire à la mort cellulaire par apoptose (mort cellulaire programmée) ou par nécrose, entraînant de nombreuses pathologies graves qui seront détaillées ultérieurement (6,7).

Le stress oxydatif peut soit être la cause initiale de la pathologie (cancer, Bronchopneumopathies Chroniques Obstructives, asthme) ou soit provoquer l'aggravation d'une maladie déjà existante. Il existe différentes cibles biologiques de ces DRO (7). L'ADN est une cible privilégiée pour les espèces oxygénées activées pouvant entraîner des mutations au sein de cette molécule et conduire à des altérations du message génétique impliquées dans le déclenchement des pathologies. Quant aux acides aminés, ils possèdent des susceptibilités différentes vis-à-vis des DRO. Toute attaque radicalaire d'un acide aminé provoquera l'oxydation de certains résidus avec, pour conséquences, l'apparition de groupements carbonylés, des clivages de chaînes peptidiques et des ponts intra- et inter-chaînes. La plupart des dommages sont irréparables et peuvent entraîner des modifications fonctionnelles importantes (non- reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui s'accumulent dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire. Par

ailleurs, les radicaux libres sont capables d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons des acides gras poly-insaturés. Il en résulte une altération de la fluidité membranaire qui conduit inévitablement à la mort cellulaire. Les peroxydes générés seront neutralisés par le glutathion peroxydase ou continueront à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde, 4-hydroxynonéanal) dont les activités pro-athérogènes sont bien connues. Concernant les lipoprotéines circulantes, l'attaque radicalaire aboutit à la formation de LDL (Low Density Lipoprotein) oxydées, qui seront captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. L'activité de ces récepteurs n'étant pas régulée par la concentration intracellulaire en cholestérol, les macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses (rôle important dans les premières étapes de l'athérosclérose). Par conséquent, ces LDL oxydées sont immunogènes et les immuns complexes formés peuvent activer la voie classique du complément et générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (8).

1.2.2. Altérations de l'ADN

L'exposition à la pollution atmosphérique peut également induire une altération de l'ADN, provoquant des changements dans l'expression des gènes impliqués dans les lésions et la réparation de l'ADN, dans l'altération de la longueur des télomères ou dans les effets épigénétiques tels que la méthylation de l'ADN. Étant donné que la méthylation de l'ADN protège le génome et qu'une faible méthylation peut causer une instabilité du génome, ces résultats soulignent l'importance de la pollution atmosphérique dans le développement du cancer (9,10). Par ailleurs, les modifications de l'ADN peuvent être secondaires à la formation d'adduits de l'ADN, qui résulte de la fixation d'une molécule sur un site nucléophile de la molécule par liaison covalente. Ce mécanisme est essentiellement favorisé par les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) contenus dans les particules en suspension (PM10, PM2.5). Le Benzo(a)pyrène, qui est un des HAP les plus toxiques, est reconnu comme cancérigène par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer) (11).

1.2.3. Inflammation systémique

Des études ont montré que les polluants particulaires et gazeux peuvent initier et exacerber l'inflammation cellulaire en interagissant avec le système immunitaire. L'ozone (O₃) et le dioxyde d'azote (NO₂) peuvent initier le recrutement des cellules inflammatoires telles que les neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages (12). Les médiateurs de l'inflammation produits localement sont ensuite à même de déclencher une réponse inflammatoire systémique, avec notamment des altérations du système vasculaire, des modifications de la viscosité du sang et des altérations des processus de coagulation (13). Par exemple, une étude a rapporté chez des patients sains, exposés à des particules en suspension, une augmentation des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes B, de la méthylhistamine et de la fibronectine dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire. Les auteurs de cette étude ont montré également une augmentation des polynucléaires neutrophiles, des lymphocytes T et des molécules d'adhésion sur la biopsie bronchique et une augmentation de la protéine C réactive, du fibrinogène, de l'interleukine 6, du Tumor Necrosis Factor- α , des leucocytes et des plaquettes dans le sang, lors d'une exposition aux polluants (14).

1.3. Effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine

La pollution de l'air représente un risque environnemental majeur pour la santé. En effet, il existe une relation entre l'augmentation de l'exposition à des polluants et différentes pathologies : les affections respiratoires, chroniques ou aiguës, les cardiopathies, les cancers et les altérations du système nerveux central (15).

Les personnes ne réagissent pas toutes de la même manière aux différents polluants atmosphériques. Certains polymorphismes génétiques contribuent à augmenter la susceptibilité. Par conséquent, même les niveaux de pollution relativement faibles ont des répercussions sur la santé humaine (16). Deux polluants majeurs, que sont l'ozone (O₃) et les particules en suspension (fines ou ultrafines), jouent un rôle clef dans les réponses cellulaires (17).

De nombreuses études ont établi des liens entre l'exposition à la pollution atmosphérique et les effets sur la santé. Les différents auteurs ont distingué les effets à court terme, reliés essentiellement à des expositions aux pics de pollution, et les effets à moyen ou à long terme, reliés plutôt à des expositions chroniques faibles à modérées. Les durées et les concentrations différentes des polluants ne vont pas avoir les mêmes conséquences sur la santé (18,19).

Bon nombre des effets des polluants sont régulés par des chemins pro-inflammatoires et la production de DRO (16,20,21).

1.3.1. Effets respiratoires

Les mécanismes physiopathologiques des effets des polluants, responsables des pathologies respiratoires, sont multiples. Des auteurs ont étudié les impacts d'une exposition à court terme en mesurant le niveau d'exposition pendant quelques heures, quelques jours ou encore quelques semaines. Ces résultats ont suggéré une association entre l'exposition à court terme des polluants et l'exacerbation de pathologies respiratoires préexistantes (asthme et Bronchopneumopathie Chronique Obstructive). Parmi les conséquences sur le système respiratoire, figurent la réponse au stress oxydatif, l'inflammation pulmonaire, l'obstruction des voies aériennes, une susceptibilité accrue aux infections et une plus grande sensibilité aux allergènes. La pollution, en modifiant les gènes capables de produire des antioxydants en réponse aux agents oxydants contenus dans les polluants, va provoquer des lésions inflammatoires de l'épithélium bronchique, qui vont favoriser l'apparition de l'asthme ou son aggravation (18,19). Les différents polluants, en cause dans ces pathologies, étaient surtout les particules en suspension et le NO₂ (22).

1.3.2. Effets cardiovasculaires

Les effets cardiovasculaires associés à une exposition à court terme incluent des changements dans la variabilité du rythme cardiaque, la tension artérielle, le tonus vasculaire et la coagulabilité du sang. L'altération hémodynamique au niveau du cœur peut être à l'origine de syndromes coronariens aigus (23). La pollution atmosphérique, via la mise

en jeu de la réaction inflammatoire, peut être responsable à court terme d'une instabilité des plaques d'athérosclérose et de mort subite et à long terme du développement et de la progression de l'athérosclérose (23,24). La survenue de syndromes coronariens, mais aussi d'infarctus du myocarde et d'insuffisance cardiaque congestive peut être liée aux taux d'oxydes d'azote (NO) et surtout aux particules fines (16,20,21). En effet, dans une méta-analyse de 2013, les différentes études analysées ont démontré l'association entre une augmentation de la mortalité cardio-vasculaire et l'exposition à des particules fines ou ultrafines et au NO₂ (25).

Une étude récente de 2018, a suggéré une corrélation positive entre la durée d'exposition aux PM₁₀ et l'incidence des spasmes des artères coronaires, évaluée par le test de provocation à l'acétylcholine. En effet, lors de ce test, la concentration augmentée en PM₁₀, montrait une augmentation des spasmes des artères coronaires et de l'incidence d'un sus-décalage ST transitoire. Cependant le NO₂, le SO₂, le CO et l'ozone (O₃) ne semblaient pas avoir de relation entre le niveau d'exposition de ces polluants et les spasmes des artères coronaires (26).

Sur le plan vasculaire, le risque d'accident vasculaire cérébral est accru en période de forte pollution avec une augmentation des admissions hospitalières pour ce motif (19). Miller *et al.* ont indiqué une relation entre l'augmentation du risque d'accidents vasculaires cérébraux et l'augmentation des niveaux de PM_{2.5} (27).

1.3.3. Autres effets

D'autres conséquences de la pollution atmosphérique sur la santé humaine ont été démontrées. En effet, en 2013, le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) a conclu que la pollution de l'air extérieur était cancérigène pour l'homme. Les particules en suspension étaient associées notamment à une augmentation de l'incidence du cancer du poumon (28). En 2012, les gaz d'échappement des véhicules diesel, sources de PM, avaient déjà été classés comme cancérigènes pour l'homme (29). Une méta-analyse de 2013 a permis de confirmer un impact négatif de l'exposition à SO₂, au NO₂ et aux particules fines sur le risque de cancers du poumon (30).

Quelques études ont rapporté des effets de la pollution sur le système nerveux central, tels que la survenue précoce de la maladie d'Alzheimer et de la maladie de Parkinson (31,32). Par ailleurs, une étude a montré une association entre le niveau ambiant d'ozone (O₃), de PM_{2.5} et de NO₂ et des troubles cognitifs (troubles de la mémoire) (33).

1.4. Effets de la pollution atmosphérique sur la reproduction humaine

Les effets de la pollution atmosphérique en termes de mortalité ou de morbidité respiratoire et cardiovasculaire sont aujourd'hui assez largement documentés, même s'ils demeurent encore le champ de multiples recherches. En revanche, les connaissances concernant les effets de la pollution atmosphérique sur les paramètres reproductifs masculins et féminins, la grossesse et les nouveau-nés exposés *in utero* sont relativement plus restreintes.

La reproduction humaine regroupe l'ensemble des étapes allant de la formation des gamètes à la naissance. Les effets de la pollution atmosphérique pouvant agir sur l'ensemble de ces étapes sont suspectés depuis longtemps. Ce n'est cependant que récemment, que les études épidémiologiques dans ce domaine se sont largement développées. Elles se heurtent, comme souvent dans le domaine de la santé environnementale, à des difficultés méthodologiques : choix des fenêtres d'exposition, difficultés de mesure des expositions et de certains des paramètres sanitaires... Malgré ces limites, les résultats disponibles à ce jour suggèrent que la pollution atmosphérique pourrait intervenir sur les différentes étapes de la reproduction humaine (34).

1.4.1. Effets sur la fertilité spontanée

Plusieurs études menées chez l'animal suggèrent un impact négatif de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la fertilité spontanée (35). Mohallem *et al.* retrouvaient une diminution significative du nombre de nouveau-nés par souris et une augmentation significative du taux d'échec d'implantation embryonnaire chez les souris exposées à un air pollué en début de vie (36) Veras *et al.*, quant à eux, rapportaient une augmentation significative du délai d'accouplement, ainsi qu'une diminution significative de l'index de

fertilité (nombre de femelles enceintes/nombre femelles totales) chez les couples de souris exposés à la pollution liée au trafic automobile (37).

Des études menées chez les humains étaient concordantes. En effet, une étude faisait apparaître une diminution de la probabilité de grossesse durant le premier cycle menstruel non protégé lorsque les concentrations de dioxyde de soufre (SO₂) augmentaient. Cependant, ce travail est peu informatif du fait de limites méthodologiques dans la mesure de l'exposition, et la question nécessite donc encore d'être éclaircie (38). Slama *et al.* observaient un lien significatif entre la diminution du taux de fécondité (taux de grossesses cliniques après le 1er cycle menstruel sans contraception) et l'exposition aux PM_{2.5} et au NO₂ (39). A Barcelone, Nieuwenhuijsen *et al.* rapportaient une diminution du taux de fertilité (nombre de naissances vivantes pour 1000 femmes) associée à une augmentation du niveau de pollution de l'air, en particulier des PM₁₀ (40).

1.4.2. Effets sur les paramètres reproductifs masculins

Une diminution importante des paramètres spermatiques, ces cinquante dernières années, a été constatée, révélant une relation entre la pollution atmosphérique et l'altération des spermatozoïdes.

Les études sur les caractéristiques spermatiques posent un défi majeur lié au faible taux de participation dans les études, impliquant un recueil de sperme. Ce taux est en général de l'ordre de 10 à 30%, ce qui ouvre la porte à des biais de sélection importants. Dans ce contexte, une approche intéressante consiste à recueillir plusieurs échantillons de sperme pour chaque homme, et à étudier l'influence, à court terme, des variations temporelles de l'exposition sur les caractéristiques spermatiques au niveau individuel. De ce fait, prendre chaque homme, comme son propre témoin, permet de limiter l'influence des biais de sélection ou de caractéristiques non mesurées et ne variant pas au cours du temps (par exemple génétiques). Cette approche commence à être utilisée pour caractériser l'influence de la pollution atmosphérique sur certaines caractéristiques spermatiques dans les études de Rubes *et al.* et de Sokol *et al.* Ces deux études reposant sur cette méthode vont toutes les deux dans le sens d'un effet possible de certains polluants de l'air sur des caractéristiques

spermatiques, mais sont limitées du point de vue de la mesure de l'exposition (41,42). C'est pourquoi, l'étude réalisée en Italie par Rosa *et al.* présente l'intérêt d'utiliser un biomarqueur afin d'estimer précisément l'exposition aux polluants atmosphériques (43).

L'objectif de l'étude de Rubes *et al.* était de mettre en évidence une relation entre une exposition intermittente à des concentrations élevées de polluants et une diminution des paramètres spermatiques. Ils ont mesuré le SO₂, le NO_x, le PM₁₀ et les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) et ont répété les prélèvements de sperme pour augmenter la puissance de l'étude et détecter une modification des spermatozoïdes, chez une petite cohorte d'hommes. En accord avec plusieurs études, ils n'ont pas trouvé d'effet significatif de l'exposition à la pollution sur la concentration spermatique ou la numération totale spermatique. Cependant, ces résultats ne doivent pas remettre en cause la relation entre l'exposition et la concentration spermatique pour des concentrations continues élevées de polluants (41). En effet, Adamopoulos *et al.* ont rapporté une diminution de la concentration spermatique pendant une période où la concentration en polluants était élevée (44). L'étude de Sokol *et al.* a démontré également une association significative entre l'exposition à l'ozone (O₃) et la diminution de la concentration des spermatozoïdes lors des différentes périodes de l'année (42).

Les caractéristiques spermatiques étudiées ne sont pas seulement les paramètres de concentration, la morphologie ou la mobilité, qui sont associés à la probabilité de grossesse, mais les auteurs ont aussi analysé les caractéristiques du noyau des spermatozoïdes telles que l'intégrité de l'ADN spermatique ou le taux d'aneuploïdie des spermatozoïdes. Plusieurs études ont montré une relation entre l'augmentation de la fragmentation de l'ADN et une augmentation de l'exposition à la pollution atmosphérique (41,43,45). Ces caractéristiques pourraient être prédictives du bon déroulement du développement embryonnaire, voire de la survenue d'anomalies chromosomiques ou génétiques dans la descendance. En effet, l'étude de Zini *et al.* démontre qu'une augmentation de la fragmentation de l'ADN pouvait altérer la qualité embryonnaire après une ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) (46).

En 2015, des auteurs ont réalisé une méta-analyse de onze articles. Certaines études ont montré une diminution de la mobilité des spermatozoïdes secondaire à l'exposition à la

pollution de l'air. D'autres auteurs ont signalé une corrélation positive significative entre l'augmentation de la fragmentation de l'ADN et l'exposition à des polluants et plus spécifiquement l'ozone (O₃), en cohérence avec les précédentes études. Cependant, tous ces mécanismes ne sont pas clairement établis. En conclusion, cette méta-analyse a permis de confirmer que la pollution atmosphérique touchait essentiellement la mobilité des spermatozoïdes mais aussi la qualité spermatique en augmentant la fragmentation de l'ADN du noyau des spermatozoïdes, via une réaction oxydative (47). Par ailleurs, des auteurs observaient une association significative entre le taux d'aneuploïdie des spermatozoïdes et l'exposition à certains polluants de l'air (notamment disomie Y avec le PM_{2.5} et disomie 21 avec le PM₁₀ et le PM_{2.5}) (48).

En ce qui concerne les conséquences de la pollution atmosphérique sur le bilan hormonal chez l'homme, l'étude de De Rosa *et al.* montrait un niveau significativement plus élevé de FSH (Follicle Stimulating Hormone) dans le groupe exposé, bien que cette mesure restait dans les valeurs normales (43). De plus, Radwan *et al.* retrouvaient une association négative entre le taux de testostérone et l'exposition à certains polluants de l'air (PM₁₀, PM_{2.5}, CO et NO_x) (49).

Les conséquences de l'exposition aux polluants pouvaient alors expliquer une diminution nette de la fertilité masculine ces dernières décennies (47).

1.4.3. Effets sur les paramètres reproductifs féminins

Contrairement aux paramètres masculins, très peu d'études sur l'impact de la pollution de l'air sur les paramètres reproductifs féminins ont été effectuées. En effet, la gamétogenèse masculine peut être facilement étudiée à l'âge adulte par la mesure des caractéristiques hormonales et spermatiques alors que l'étude des paramètres féminins reste délicate en population générale du fait de l'utilisation très fréquente de la contraception hormonale féminine et de la difficulté de quantifier la réserve ovarienne. Néanmoins, certains auteurs ont toutefois examiné ce sujet.

Des études sur les animaux ont été réalisées. Veras *et al.* ont comparé un groupe de souris exposé à l'air pollué par la circulation d'automobiles à Sao Paulo avec un groupe de souris exposé à de l'air filtré moins pollué. Ils ont montré un rallongement significatif des cycles associé à une diminution du nombre de follicules antraux pour le groupe exposé par rapport au groupe non exposé. En revanche, ils n'ont pas décrit d'effets significatifs sur le développement des autres follicules (primordiaux, primaires et secondaires) (46). Ogliari *et al.* ont évalué la relation entre l'exposition intra-utérine et post-natale aux PM2.5, et les changements morphologiques des tissus ovariens et utérins chez des souris. L'examen de leurs ovaires montrait une diminution significative de la proportion de follicules primordiaux chez toutes les souris exposées, quelle que soit la période. Les auteurs concluaient ainsi à une possible diminution de la réserve ovarienne et donc du potentiel de reproduction des souris, secondaire à une exposition aux gaz d'échappement des moteurs diesel et notamment aux PM2.5 (50). Un article récent de 2017 a examiné l'impact du niveau de PM2.5 chez des souris, sur la concentration en AMH (Anti-Mullerian Hormone), sur le stress oxydatif au niveau des ovaires, sur les marqueurs apoptotiques des cellules ovariennes et sur l'aspect histologique des ovaires après une exposition à ce polluant. Les résultats de cette étude allaient dans le sens d'une diminution significative de la concentration en AMH, d'une augmentation des marqueurs de stress oxydatif, d'une augmentation des marqueurs pro-apoptotiques, d'une diminution des marqueurs anti-apoptotiques et d'une histologie en faveur d'une hémorragie et d'une congestion vasculaire ovarienne (51).

En ce qui concerne les paramètres de reproduction chez les femmes, peu d'études ont été réalisées. Cependant, quelques auteurs se sont intéressés à la durée du cycle menstruel lors d'une exposition à des polluants. En effet, ils ont remarqué des anomalies de la durée du cycle menstruel (moins de 21 ou plus de 35 jours), pouvant avoir un lien avec un défaut d'implantation associé à une augmentation de fausses couches spontanées (52–54). Quant aux effets des polluants sur le bilan hormonal des femmes, Tomei *et al.* ont étudié l'impact de l'exposition aux polluants chez des femmes agents de police chargées du trafic à Rome, sur le taux plasmatique d'œstradiol, comparé à un groupe contrôle. Ils observaient une valeur d'œstradiol significativement plus basse dans le groupe exposé, en première partie (phase folliculaire) et en deuxième partie (phase lutéale) de cycle, mais pas en milieu de cycle (phase ovulatoire). Même s'ils ne notaient pas de différence significative sur la

fréquence des troubles du cycle menstruel entre les deux groupes, les auteurs suggéraient que ces modifications hormonales pourraient altérer l'ovulation des femmes exposées (55).

1.4.4. Effets sur la grossesse

La pollution de l'air extérieur a fait son apparition dans les recherches chez la femme enceinte depuis la fin des années 1990. Avec l'apparition de nouvelles méthodes d'évaluation de l'exposition aux polluants atmosphériques, de nombreuses études, portant sur un grand nombre de personnes, ont pu apporter des résultats éclairants, dont le niveau de preuve était suffisant pour montrer une association entre la pollution atmosphérique et les conséquences sur la grossesse (hypertension gravidique, pré-éclampsie et diabète gestationnel) (56).

La grossesse est une période de changements physiologiques intenses (résistance à l'insuline, thrombophilie, immunodépression et hypervolémie) qui permet au corps de la mère de s'adapter à la présence du fœtus. L'hypertension gravidique, la pré-éclampsie et le diabète gestationnel sont des complications de la grossesse qui découlent de ces modifications physiologiques et qui ont été explorées vis-à-vis de la pollution atmosphérique (57).

En ce qui concerne l'hypertension gravidique, le niveau de preuve d'un effet de la pollution atmosphérique était suffisant. Une méta-analyse incluant 17 études épidémiologiques réalisées entre 2009 et 2013, à travers le monde, révélait des risques accrus d'hypertension gravidique, associés à l'exposition au NO₂, à l'O₃, aux PM₁₀ et aux PM_{2.5} mais pas au CO. Les auteurs démontraient, pour une augmentation de 5 µg/m³ de PM_{2.5}, une majoration du risque d'hypertension gravidique de 57 % et de pré-éclampsie de 31 %. Les mécanismes sous-jacents incluaient une augmentation de la pression artérielle. Les expositions aux PM₁₀ au cours du premier trimestre de grossesse et aux PM_{2.5} au cours du deuxième trimestre de grossesse sont des facteurs de risque d'augmentation de la pression artérielle au dernier trimestre. Une exposition au NO₂ a également été associée à une élévation de la pression artérielle au cours de la grossesse (58). De nombreux mécanismes physiopathologiques permettent d'appuyer ces résultats. En effet, la pollution particulaire est connue pour

induire au niveau systémique un stress oxydatif, une peroxydation lipidique, une inflammation, des altérations de l'endothélium vasculaire qui réduisent le débit sanguin placentaire, une perturbation du transfert de l'oxygène à travers le placenta, une inflammation placentaire et enfin un déséquilibre entre les facteurs de croissance angiogéniques et les protéines angiogéniques impliqués dans l'hypertension gravidique (59).

Le niveau de preuve concernant le diabète gestationnel est limité. En effet, cette problématique a été peu explorée dans la littérature. Pourtant, l'impact de la pollution de l'air sur la survenue d'un diabète de type 2 a été documenté (60). Chez la femme enceinte, une étude suédoise rapporte, à partir de l'analyse de 81110 grossesses, un effet du NO₂ entraînant une augmentation du risque de diabète gestationnel de 69 % chez les femmes exposées, et cela, pour des expositions qui restent inférieures aux valeurs limites de qualité de l'air en Europe (61). Là encore, les mécanismes étiologiques font intervenir l'inflammation systémique et le stress oxydatif, en particulier en lien avec les particules ultrafines (particules de diamètre aérodynamique inférieur à 0,1 µm) (62).

1.4.5. Effets sur le fœtus

1.4.5.1. Mortalité intra-utérine

Le niveau de preuve, à l'heure actuelle, est limité pour conclure à un effet des polluants atmosphériques sur la mortalité intra-utérine. Quelques rares études montrent une certaine corrélation entre les niveaux de polluants mesurés par les stations de surveillance de la qualité de l'air (NO₂, SO₂, CO) et la mortalité intra-utérine (63,64). En 2015, une étude italienne, ayant enregistré les avortements spontanés dans cinq villes, montre un taux d'avortement spontané augmenté de 19,7% et de 33,6% pour une augmentation respectivement de 10 µg/m³ de PM₁₀ et d'O₃ (65).

Un des mécanismes physiopathologiques peut s'expliquer par l'association du monoxyde de carbone (CO) atmosphérique avec la carboxyhémoglobine fœtale et avec les globules rouges nucléés, reflétant une hypoxie fœtale (66). Par ailleurs, la pollution ambiante est associée à une plus grande quantité d'adduits d'ADN liés aux Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques

(HAP), que ce soit dans le sang de la mère ou dans le sang de cordon (67), à l'origine d'anomalies chromosomiques et de malformations congénitales, elles-mêmes responsables d'avortements spontanés (68).

1.4.5.2. Diminution de la croissance intra-utérine

L'altération de la croissance fœtale et le rattrapage de la croissance après la naissance sont d'importants facteurs de risque de maladies chroniques à l'âge adulte (hypertension, obésité, maladies cardiovasculaires, diabète et cancers). Prévenir ces événements liés à la grossesse est donc un domaine d'action crucial pour la santé publique.

Le niveau de preuve concernant l'impact des expositions prénatales au monoxyde de carbone (CO) est suffisant. Des études, utilisant différents modèles d'exposition, fondées sur les mesures des stations de surveillance de la qualité de l'air, se sont intéressées aux effets du CO. Elles montrent des associations significatives entre le faible poids de naissance (<2500 g) et l'augmentation de la concentration de CO, essentiellement au cours du troisième trimestre de grossesse, et plus particulièrement au cours du dernier mois de grossesse. De plus, il est constaté une augmentation de 35 % du risque de très faible poids de naissance (< 1500 g) chez les femmes exposées aux plus hautes concentrations en CO, au cours de la grossesse (69–72).

Concernant le dioxyde d'azote (NO₂), la littérature est très abondante. En effet, plusieurs études mettent en évidence un impact significatif de l'exposition à ce polluant sur le faible poids de naissance, quelle que soit la période d'exposition (70,73–75). Le *et al.* ont mis en évidence une augmentation significative du risque de petit poids de l'ordre de 10 % pour les femmes les plus exposées au NO₂ au cours du premier trimestre ainsi qu'une diminution de la longueur du fémur et de la circonférence de la tête du fœtus chez les plus exposées (76).

Les résultats récents relatifs à l'impact d'une exposition à l'ozone (O₃) présentent un niveau de preuve suffisant. En effet, trois études, deux cohortes et une étude transversale, font état d'un rôle significatif de l'O₃ sur la survenue d'un faible poids à la naissance et d'une

augmentation significative du risque de très faible poids de naissance chez les femmes fortement exposées à l'O₃ (72,74,77).

Trois études prospectives ont recherché une relation entre les expositions prénatales au dioxyde de soufre (SO₂) et le poids de naissance. Elles mettent en évidence un lien significatif entre des expositions au SO₂ au cours du troisième trimestre et un faible poids de naissance (70,75,77).

S'agissant des particules fines, le niveau de preuve est jugé suffisant pour les PM₁₀ et les PM_{2.5}. Une méta-analyse de 2015, regroupant les données de 44 études, révèle un impact négatif de l'exposition aux PM₁₀ et aux PM_{2.5} sur le poids de naissance (78). La même année, une autre méta-analyse incluant 25 études explorant spécifiquement les PM_{2.5} montre des résultats similaires, avec une augmentation de 5 % du risque de faible poids de naissance et de 15 % du risque de petit poids compte tenu de l'âge gestationnel (79). Cependant, pour les particules de plus grande taille (PM₁₀), les effets rapportés sont généralement plus faibles et correspondent à une diminution allant, selon les études, de 1 à 10 g du poids de naissance moyen pour une augmentation de la concentration en particules de 10 µg/ m³ (80).

Enfin, le niveau de preuve est jugé suffisant en ce qui concerne le rôle des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) de l'air extérieur sur la croissance fœtale. En effet, plusieurs études effectuées au cours des années 2000 montrent un effet significatif des HAP atmosphériques, mesurés par les stations de mesure de la qualité de l'air, sur le faible poids de naissance et le faible poids compte tenu de l'âge gestationnel. Une étude de 2012, conduite en Pologne, a mesuré, de façon personnalisée, l'exposition à huit HAP durant chaque trimestre de grossesse. Elle montre qu'une exposition élevée aux HAP durant l'ensemble de la grossesse diminue significativement le poids de naissance, l'effet étant le plus élevé pour des expositions au premier trimestre (81). Enfin, une étude publiée en 2013 suggère que les niveaux de benzo(a)pyrène, mesurés dans l'air, sont corrélés aux concentrations en adduits à l'ADN liés aux HAP dans le sang de cordon mais pas dans le sang de la mère, ce qui indique une plus grande susceptibilité du fœtus au benzo(a)pyrène (82).

Les mécanismes pouvant expliquer les effets des polluants atmosphériques sur la croissance fœtale intègrent le fait que les polluants, surtout particulaires, peuvent traverser la barrière placentaire et atteindre directement le fœtus ou bien perturber le fonctionnement placentaire. Les particules de faible diamètre aérodynamique (2,5 µm ou moins), pénètrent profondément dans le système respiratoire et entraînent une augmentation de la viscosité plasmatique ; ceci pourrait limiter les échanges sanguins materno-placentaires et ralentir la croissance intra-utérine (81). De plus, tous les effets néfastes des polluants atmosphériques (inflammation, réponse immunitaire allergique, stress oxydatif) peuvent perturber la croissance fœtale (80).

La question de savoir s'il existe une période de susceptibilité particulière durant la grossesse n'a pas été clairement tranchée (83,84). L'adresse des couples prise en considération dans les études, est celle au moment de la naissance. Ainsi, les déménagements en cours de grossesse ne sont pas, en général, pris en compte et les biais de mesure sur l'exposition sont donc susceptibles d'être plus importants pour l'estimation de l'exposition en début de grossesse par rapport à celle en fin de grossesse.

1.4.5.3. Prématurité

Actuellement, le niveau de preuve est suffisant pour conclure à un effet des polluants atmosphériques sur le risque de prématurité. La plupart des résultats proviennent de vastes études en Californie pour la plupart réalisées dans les années 2000, et plusieurs études plus récentes confirment ces résultats (83,84). En effet, Padula *et al.* indiquent une association significative entre la grande prématurité et l'exposition, au cours du deuxième trimestre de grossesse, et également au cours du dernier mois de grossesse, aux plus hauts niveaux de chacun des polluants pris individuellement (CO, NO₂, PM₁₀ et PM_{2.5}). De plus, cette étude révèle une relation de type dose-réponse entre une exposition élevée à l'ensemble des polluants mesurés et le risque de très grande prématurité (âge gestationnel < 28 semaines d'aménorrhée), ce qui est un argument fort pour parler de relation causale. Par ailleurs, ces associations sont renforcées si la mère habite dans un quartier défavorisé (85). Sram *et al.* ont montré également une association entre le risque de naissance prématurée (avant 37 semaines d'aménorrhée) et le niveau de concentration des particules en suspension (86).

Plusieurs mécanismes pourraient être impliqués dans ces associations. Les polluants issus du trafic pourraient influencer le développement du placenta et par conséquent le transfert des nutriments et de l'oxygène au fœtus (84). La pollution atmosphérique pourrait également induire des phénomènes inflammatoires précoces durant la gestation (87).

1.5. Effets de la pollution atmosphérique sur les résultats en FIV

Environ un couple sur six a des difficultés pour concevoir et consultera un médecin pour décider de la prise en charge en Assistance Médicale à la Procréation (AMP). Les causes de l'infertilité peuvent être féminines, masculines ou mixtes (88).

Selon la nature du problème, différentes techniques médicales peuvent être utilisées pour aider à la procréation. Il existe les techniques d'inséminations artificielles intra-utérines, qui consistent à injecter le sperme préparé dans l'utérus de la femme, la fécondation *in vitro* conventionnelle qui permet de mettre en fécondation le sperme préparé avec les ovocytes ponctionnés, après une stimulation ovarienne et enfin l'ICSI (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) qui est défini par l'injection d'un spermatozoïde sélectionné au préalable, dans chaque ovocyte ponctionné, après une stimulation ovarienne.

1.5.1. Effets sur les paramètres de FIV

L'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV a été suspecté depuis de nombreuses années (89), mais les effets spécifiques de la pollution atmosphérique sur la FIV sont peu retrouvés dans la littérature (90).

Il existe dans la littérature davantage d'études menées sur les animaux, démontrant une diminution de la descendance, liée à la pollution atmosphérique. Notamment, dans une étude menée chez la souris, Maluf *et al.* ont évalué l'effet de l'exposition aux particules fines (PM2.5) sur le développement d'embryons obtenus par FIV puis soumis à une culture embryonnaire, issus de souris femelles exposées aux particules fines pendant la période pré ou post-natale, en comparaison à des souris non exposées. Ils ne retrouvaient pas de

différence entre les deux groupes de souris en termes de réponse ovarienne à la stimulation. Ils ne notaient pas non plus d'effets négatifs de l'exposition aux PM2.5 sur le développement embryonnaire précoce (pas de diminution du nombre de blastocystes au 5^{ème} jour de culture embryonnaire), mais observaient en revanche un effet significatif de l'exposition aux PM2.5 sur la morphologie des blastocystes (91).

Certains auteurs se sont intéressés aux résultats des paramètres de FIV chez des couples pris en charge en AMP. En effet, Legro *et al.* ont évalué les effets des différents polluants de l'air (SO₂, NO₂, O₃, PM_{2.5} et PM₁₀) tout au long des étapes de la FIV. Ils ont mis en évidence un impact négatif de NO₂ sur les naissances vivantes pendant toutes les étapes de la tentative. Cette altération était plus importante quand la concentration de NO₂ augmentait pendant la période du transfert de l'embryon jusqu'au test de grossesse. En revanche, ils ont montré un effet biphasique de l'exposition à O₃ : effet positif sur les naissances vivantes quand les patientes étaient exposées avant l'implantation embryonnaire et un effet négatif après l'implantation. Ils n'ont pas trouvé d'autres effets significatifs sur les naissances vivantes pour les autres polluants (92).

Par ailleurs, dans une revue de la littérature de 2016, réalisée à Barcelone, les auteurs ont analysé neuf articles qui évaluaient le taux de naissances vivantes, les taux de fausses couches spontanées et le taux de fertilité dans la population générale et chez les couples effectuant une FIV. Ils ont conclu à une association significative entre la pollution atmosphérique et la diminution du taux de fertilité dans la population générale ainsi que chez les couples hypofertiles. Ils ont également montré une augmentation du taux de fausses couches spontanées lors de l'augmentation de la concentration en NO₂, en PM₁₀, en PM 2.5 et en SO₂ (93).

Dans une autre étude portant sur l'impact d'une exposition de courte durée (14 jours après la date des dernières règles) aux grosses particules (PM₁₀) sur les résultats de la FIV avec transfert d'embryon, Perin *et al.* ne notaient pas d'influence de l'exposition aux PM₁₀ sur les paramètres de stimulation ovarienne (nombre de jours de traitement, réponse ovarienne, etc.), sur les paramètres biologiques (nombre d'ovocytes recueillis, etc.), ou sur le taux d'implantation embryonnaire et de grossesse. Ils retrouvaient en revanche une augmentation du taux de fausses couches précoces chez les femmes exposées aux plus

fortes concentrations de PM10 (94). Cette observation est concordante avec une autre étude menée par cette même équipe qui évaluait l'effet sur l'issue de la grossesse d'une exposition à de fortes concentrations de grosses particules (PM10) pendant la phase folliculaire (les 14 jours suivant la date des dernières règles) du cycle ovarien pré-conceptionnel de femmes ayant bénéficié d'une FIV avec transfert d'embryon en comparaison à des femmes ayant obtenu une grossesse spontanément. Les auteurs observaient une augmentation significative du taux de fausses couches au premier trimestre chez les femmes exposées aux plus fortes concentrations de PM10 dans les deux groupes. Le risque de fausses couches précoces semblait donc être augmenté quel que soit le mode de conception en cas d'exposition à de fortes concentrations de PM10 pendant la phase folliculaire du cycle pré-conceptionnel (95).

Carré *et al.* ont évalué l'impact des polluants de l'air sur le lieu de résidence des couples et sur leur lieu de travail pendant la période de folliculogénèse (de l'initiation à l'ovulation) et la première étape de l'embryogenèse dans le laboratoire de FIV à Toulouse. Ils ont étudié quatre périodes différentes : de 90 à 60 jours avant la recherche ovocytaire, de 60 à 30 jours avant la recherche ovocytaire, de 30 à 1 jour avant la recherche ovocytaire et du jour de la recherche ovocytaire à 30 jours après. Les résultats étaient en faveur d'une corrélation négative de NO2 et de PM10 sur les résultats en FIV (diminution de la réponse ovarienne à la stimulation, diminution du nombre de « top » embryons et diminution du taux d'implantation) principalement prouvé après une exposition aiguë plutôt que chronique. Cependant, les résultats n'ont pas montré de relation significative entre l'exposition à ces polluants et le taux de fécondation. Une exposition aiguë à un haut niveau de O3 pendant l'étape précoce de la folliculogénèse est associée à une augmentation dans la réponse ovarienne à la stimulation et au nombre de « top » embryons. Les effets positifs d'O3 sur les paramètres de succès de la FIV restaient toujours positifs même en présence des autres polluants, suggérant qu'O3 a des effets qui lui sont propres (96). Les mêmes auteurs ont réalisé une méta-analyse sur l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV. Notamment ils ont analysé trois études évaluant l'impact de la qualité de l'air sur les résultats de FIV. Par conséquent, ils ont conclu à un faible niveau de preuve car elles consistaient en des études rétrospectives avec une longue période d'observation (7 à 10 ans) pendant laquelle l'efficacité des procédures de FIV pourrait s'être améliorée. De plus,

l'exposition aux polluants semblait approximative, basée soit sur le niveau estimé de la qualité de l'air au niveau national, soit sur l'exposition moyenne quotidienne d'une ville entière, sans prendre en compte l'adresse exacte du logement ou la distance de la station de contrôle de l'air la plus proche. Par ailleurs, l'exposition au tabac pouvait aussi être un facteur de confusion non pris en compte dans ces études. Du fait de ces différents biais, les résultats de ces études étaient discordants, concernant le PM10, le seul polluant communément évalué par les auteurs. Ces contradictions pourraient être dues à une grande différence dans la concentration de PM10 entre les différents lieux des études (92,94,95). C'est pourquoi, d'autres études, idéalement prospectives, sont nécessaires pour confirmer l'impact de la pollution de l'air sur les résultats de la FIV chez l'Homme (97).

Une étude récente, de 2018, réalisée en Corée, a mis en évidence une association entre une augmentation de la concentration de PM10, de NO2 et de CO et la réduction du taux de grossesses évolutives, chez des patientes réalisant une FIV. Cette corrélation était davantage démontrée lors de l'exposition à ces polluants, pendant la période de stimulation et après le transfert embryonnaire. Par ailleurs, les auteurs ont émis l'hypothèse d'un effet nocif de la concentration élevée en PM10 et en NO2 lors de la période post-transfert embryonnaire sur l'implantation embryonnaire et sur l'augmentation des risques de fausses couches. Dans cette étude, les auteurs ont essayé de soustraire les différents biais retrouvés dans les précédentes études. En effet, ils ont retrouvé un taux urinaire de cotinine, principal marqueur de tabagisme, inférieur à 10% chez les patients réalisant une FIV en Corée. D'autre part, les sites des mesures des polluants représentaient bien l'exposition aux polluants des différents résidents. Cependant, il existe encore quelques limites à cette étude, notamment l'exposition individuelle aux polluants qui pourrait être mesurée de façon plus précise. De plus, l'exposition sur leur lieu de travail n'a pas été prise en compte (98).

Une étude de cohorte prospective, réalisée aux Etats-Unis en 2018, a démontré une relation entre la localisation des habitations des couples, à proximité d'une autoroute avec une circulation dense, et une probabilité diminuée d'implantation et de naissances vivantes après une FIV (99).

L'Institut Marquès, centre d'AMP à Barcelone, a étudié la fécondation de 2889 ovocytes et l'évolution de 2303 embryons. Il a pu être observé une association entre l'exposition cumulée à des composants tels que le monoxyde de carbone (CO), le monoxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) et la diminution du taux d'évolution des embryons au stade de blastocyste. Dans les concentrations cumulées supérieures à 2,5 mg/m³ de CO, la baisse du taux de blastocystes évolutifs était de 9,5%, et dans des concentrations cumulées supérieures à 168 µg/ m³ de NO₂, la baisse du taux de blastocystes évolutifs s'élevait à 11,5%. Par conséquent, ces polluants ont un impact négatif sur le développement des embryons dans le cadre de la FIV (100).

1.5.2. Importance de la filtration de l'air

L'air ambiant dans un laboratoire d'AMP est un élément essentiel pour la qualité et la constance des résultats en FIV. Etant donné que la qualité de l'air à l'intérieur du laboratoire est impactée par celle de l'extérieur (qui varie localement), l'impact de la pollution de l'air sur les résultats de la FIV est un argument fort pour accorder de l'importance à la filtration de l'air. Au cours des années 1990, une prise de conscience de l'influence de la qualité de l'air, sur les résultats de la FIV, a émergé. En effet, il a été prouvé que l'existence de particules telles que les Composés Organiques Volatils (COV) dans les laboratoires d'AMP était potentiellement délétère. Ces molécules ont été initialement identifiées dans les gaz médicaux, les incubateurs et les conditionnements plastiques, utilisés dans les laboratoires de FIV (101).

Plusieurs études ont comparé certains paramètres de succès d'une FIV avant et après changement du système de qualité d'air au sein du laboratoire d'AMP. Racowsky *et al.* ont comparé la qualité embryonnaire, les taux de grossesses et d'avortements spontanés en présence ou non de systèmes de filtration. Ils démontrent une augmentation du nombre de blastomères ainsi qu'une diminution du taux de fausses couches en présence des systèmes de type CODA Tower et CODA Unit (102). De même, Mayer *et al.* ont comparé les résultats de FIV entre des tentatives utilisant des incubateurs présentant un filtre et d'autres n'en possédant pas. Ils démontrent une augmentation significative des taux de grossesses en présence d'un air filtré (103). Mayer *et al.* et Merton *et al.* ont démontré une amélioration

des taux de grossesses et d'implantation après l'utilisation du système de filtration de l'air par HEPA (High Efficiency Particulate Air), permettant de filtrer des petites particules (104,105). Dans l'étude de Khoudja *et al.* l'objectif était d'évaluer la comparaison des résultats des paramètres de l'embryogenèse (fécondation, clivage, qualité embryonnaire), des taux de grossesses et d'implantation avant et après l'installation du système de filtration HEPA. Ils ont montré une amélioration du taux d'implantation, du taux de fécondation, du nombre d'embryons clivés à J3 et du nombre de blastocystes formés à J5 (106). Selon la mini-revue de Morbeck *et al.*, peu de preuves ont été établies quant à l'efficacité de la filtration des particules seules sur les résultats de la FIV. En revanche, cette étude suggère que la mise en place d'une filtration des COV robuste associée à une filtration particulaire pourrait améliorer les résultats en FIV. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer la balance bénéfice, coût des systèmes de filtration (107). Esteves *et al.* ont étudié les résultats de la FIV, sur une période de 9 ans, à la suite d'une optimisation du contrôle de la qualité de l'air au niveau du laboratoire, caractérisée par une double filtration des particules de l'air et des COV. Par conséquent, ils ont pu démontrer un bénéfice de ce procédé, sur l'augmentation des taux de naissances vivantes et sur la réduction des taux de fausses couches. Ils ont conclu que des conditions optimales de la qualité de l'air au niveau du laboratoire étaient associées à un meilleur développement embryonnaire, à des meilleurs taux d'implantation et de naissances vivantes chez les couples réalisant les traitements d'infertilité (108).

De manière générale, la mise en place d'une filtration particulaire par HEPA associée à une filtration chimique des COV est en lien avec une amélioration du taux de fécondation, du taux de clivages précoces des embryons, du taux de blastocystes, du taux de grossesses cliniques, du taux d'implantation et du taux de naissances (108–110).

S'il est évident que la qualité de l'air impacte les résultats en FIV, des études contrôlées sur la qualité de l'air manquent encore. Les offres industrielles sur les systèmes de filtration de l'air restent encore limitées, coûteuses et sans pertinence scientifiquement rigoureusement établie.

2. Surveillance de la qualité de l'air en Nouvelle-Aquitaine

2.1. Stations de surveillance et mesure des polluants

En Nouvelle-Aquitaine, le contrôle de la pollution atmosphérique dans cette région est assuré par une association agréée pour la surveillance de la qualité de l'air nommée « ATMO Nouvelle-Aquitaine ». Les mesures des polluants sont réalisées par des stations fixes de surveillance. L'ensemble de ces stations est classifié selon les recommandations décrites dans un guide rédigé par le Laboratoire Central de Surveillance de la Qualité de l'Air (LCSQA). Ces stations peuvent suivre un ou plusieurs polluants, en continu de manière automatique ou par des prélèvements suivis d'analyses en laboratoire. Il existe trois grands types de stations : industrielle, trafic (près des voies de circulation automobile), ou station de fond, c'est-à-dire loin des sources directes de pollution (4).

Un indice de qualité de l'air est calculé chaque jour à partir de la mesure de quatre polluants, qui résultent majoritairement des activités anthropiques : particules fines (PM10), dioxyde d'azote (NO₂), ozone (O₃) et dioxyde de soufre (SO₂). Les concentrations de ces polluants sont classées en sous-indices sur une échelle de 1 à 10 (1 étant la concentration la plus faible et 10 la concentration la plus élevée) et le sous-indice le plus élevé détermine l'indice de la qualité de l'air de la journée. Cet indicateur permet de décrire sous une forme simple (un chiffre entre 1 et 10) l'état global de la qualité de l'air (4).

2.2. Réglementations

Dans le Code de l'environnement, sont définis des seuils d'information, de recommandation et d'alerte pour différents polluants. Ces seuils correspondent à des concentrations de substances polluantes dans l'atmosphère au-delà desquelles une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine ou de dégradation de l'environnement. Les procédures en cas de pic de pollution atmosphérique, prenant en compte ces différents seuils, sont précisées par des arrêtés préfectoraux, et déclinées en deux niveaux différents. Premièrement, les seuils d'information et de recommandation sont des seuils au-delà

desquels une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine, des groupes particulièrement sensibles de la population. Deuxièmement, les seuils d'alerte se définissent par un seuil au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé de l'ensemble de la population ou de dégradation de l'environnement, justifiant l'intervention de mesures d'urgence. En cas de dépassement de ces seuils, les observatoires régionaux ont pour rôle d'informer la population et de prodiguer des conseils afin de limiter leur exposition à court terme, en accord avec la législation nationale (limitation des sorties, des activités physiques, etc.). Des valeurs réglementaires à ne pas dépasser ont donc été définies pour chaque polluant atmosphérique (annexes 1, 2, 3, 4).

De nos jours, la pollution atmosphérique reste un sujet préoccupant pour notre société puisqu'elle favorise de nombreuses pathologies graves. Au vu du nombre restreint d'études, recherchant les conséquences de l'exposition aux polluants sur les résultats en FIV, nous jugeons intéressant d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV au CHU de Bordeaux.

II- ETUDE : IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR LES RESULTATS DE LA FIV AU CHU DE BORDEAUX

1. Matériels et méthodes

1.1. Type de l'étude

Nous avons réalisé une étude observationnelle, rétrospective, monocentrique, qui concerne des tentatives de FIV effectuées dans le centre d'AMP du CHU de Bordeaux.

1.2. Population

Nous avons inclus toutes les premières et deuxièmes tentatives de Fécondation *in vitro* conventionnelle ou d'ICSI du laboratoire d'AMP du CHU de Bordeaux, du 1^{er} janvier 2013 au 31 décembre 2017.

Les tentatives réalisées, dans le cadre du risque viral (circuit de la prise en charge en AMP différent du circuit habituel), de la préservation de la fertilité et du don d'ovocytes ont été exclues de l'étude.

Les protocoles thérapeutiques utilisés pour la stimulation ovarienne étaient déterminés selon les habitudes du service clinique d'AMP du CHU de Bordeaux. Le traitement des stimulations étaient des injections sous-cutanées quotidiennes de gonadotrophines pendant dix jours environ. Selon la réserve ovarienne et le contexte clinique de la patiente, le gynécologue décidait d'effectuer un protocole agoniste ou antagoniste de la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone). Un monitoring de la stimulation était effectué de façon régulière par un contrôle échographique ovarien, permettant d'observer la croissance des follicules, et par un suivi biologique, via un dosage plasmatique du 17 β œstradiol et de la LH (Luteinizing Hormone). Le déclenchement de l'ovulation était réalisé par une injection d'hCG (human Chorionic Gonadotropin) recombinante (Ovitrelle®) ou d'agoniste de la GnRH par Décapeptyl® lorsque les critères échographiques et biologiques étaient atteints. La ponction des follicules était faite, 36 heures après le déclenchement, au bloc opératoire, sous

anesthésie locale avec sédation consciente ou inconsciente. Un soutien de la phase lutéale, par administration de progestérone par voie vaginale, était effectué dès le soir de la ponction. Selon la qualité spermatique, les spermatozoïdes étaient sélectionnés par gradient de densité ou par des techniques de lavages-centrifugations. La fécondation des ovocytes était réalisée soit par FIV conventionnelle, soit par ICSI avec du sperme éjaculé frais, soit par ICSI avec du sperme congelé (don ou autoconservation) ou soit par ICSI avec des spermatozoïdes congelés issus de ponction testiculaire. Tous les ovocytes et les embryons étaient mis en culture dans un milieu unique Global® additionné de Human Serum Albumin (HSA) à 7,5 % (JCD, La Mulatière, France) recouvert d'huile (Ovoil®, Vitrolife, Paris, France) et placés à 37°C sous 5,8 % de CO₂, 5% d'O₂ et 89,2% de NO₂ dans des étuves tri-gaz. La fécondation était observée 20h en moyenne après l'insémination en FIV conventionnelle ou après l'injection en ICSI, par la présence de deux pronoyaux. Le développement embryonnaire était évalué à J2 (44-48h post-insémination ou post-injection) ou J3 (68-72h post-insémination ou post-injection). Selon la qualité embryonnaire, évaluée à l'aide des critères morphologiques suivants : le nombre et la régularité des blastomères ainsi que le pourcentage de fragmentation (<20 %, 20-50 %, >50 %), certains embryons étaient soit transférés en frais, soit congelés le jour du transfert, soit non conservés.

1.3. Recueil de données

1.3.1. Données sur les paramètres en FIV

Toutes les caractéristiques des tentatives ont été récupérées via le logiciel JFIV qui est une base de gestion des données des patients du service d'AMP du CHU de Bordeaux. Nous avons obtenu grâce à ce logiciel, la date de naissance de la femme, la date de la ponction ovocytaire, le nombre d'ovocytes ponctionnés, le nombre d'ovocytes injectés en ICSI ou inséminés en FIV conventionnelle, le nombre d'embryons obtenus, le nombre d'embryons transférés, le nombre d'embryons congelés, l'issue de la tentative (présence ou non d'une grossesse clinique) et l'issue de grossesse.

A partir de ces données nous avons calculé pour chaque semaine du lundi au dimanche, le taux de grossesse clinique par transfert, le taux de fécondation, le taux de congélation

embryonnaire et le taux d'accouchement par ponction. Nous avons effectué deux groupes pour chaque critère : un groupe « bons » résultats et un groupe « moins bons » résultats en fonction des indicateurs de performance calculés dans notre centre de FIV. Ces indicateurs sont des variables permettant de fournir des informations pour chacune des étapes du processus de FIV afin d'aider à la bonne réalisation d'une étape pré-analytique, analytique ou post-analytique. Lorsque les valeurs des taux de succès de la FIV sont en-dessous des seuils d'alerte déterminés par le centre, des mesures correctives sont mises en place. Dans notre laboratoire, un taux de grossesse clinique par transfert $\geq 30\%$, un taux de fécondation $\geq 60\%$ et un taux de congélation embryonnaire $\geq 25\%$ étaient considérés comme des « bons » résultats. En revanche, dans notre service, il n'existe pas d'indicateur de performance pour le taux d'accouchement par ponction. Le seuil que nous avons déterminé pour ce critère était la moyenne nationale en France de celui-ci, évaluée en 2015 par l'Agence de la Biomédecine. Un taux d'accouchement par ponction $\geq 20,5\%$ était donc qualifié de « bons » résultats. Ces différentes semaines classées en « bons » ou « moins bons » résultats ont été regroupées pour former deux uniques groupes sur la période de l'étude.

Afin d'évaluer la comparabilité de ces deux groupes, nous avons examiné l'âge moyen des femmes au moment de la ponction et le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans chaque groupe.

1.3.2. Données sur les polluants

Concernant, les données sur les différents polluants, ATMO Nouvelle-Aquitaine nous a fourni des valeurs journalières de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5, qui sont mesurées à partir de stations de surveillance, situées à proximité du CHU de Bordeaux. Nous avons calculé la moyenne de ces trois paramètres de pollution pour chaque semaine du lundi au dimanche. Nous avons réalisé deux groupes pour ces trois éléments : un groupe « pollution » et un groupe « pas pollution ». Le seuil était défini par le 90^{ème} percentile de la courbe de distribution des valeurs des polluants pendant la période de l'étude (annexe 5). Par conséquent, le groupe « pollution » était caractérisé par un indice de la qualité de l'air > 6 , une concentration en PM10 $> 32,35 \mu\text{g}/\text{m}^3$ et une concentration en

PM2.5 > 25 µg/m³. Nous avons regroupé les différentes semaines de « pollution » ou « pas pollution » pour les trois paramètres étudiés, afin de déterminer deux grands groupes.

Nous avons comparé l'âge moyen des femmes au moment de la ponction et le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés dans ces deux groupes.

1.3.3. Expression des résultats

Dans notre étude, nous avons procédé en deux étapes. Le critère de jugement principal de notre première analyse était la moyenne des trois paramètres de pollution : indice de la qualité de l'air, concentration en PM10, concentration en PM2.5 que nous avons comparé dans les deux groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique par transfert, les taux de fécondation, les taux de congélation embryonnaire et les taux d'accouchement par ponction. Le critère de jugement principal de notre deuxième analyse était la moyenne des différents critères de succès d'une FIV : taux de grossesse clinique par transfert (présence d'un sac gestationnel intra-utérin et/ou extra-utérin avec une activité cardiaque entre 4 et 6 semaines après le transfert), taux de fécondation (nombre d'embryons obtenus sur le nombre d'ovocytes inséminés ou injectés), taux de congélation embryonnaire (nombre d'embryons congelés sur le nombre d'embryons obtenus) et taux d'accouchement par ponction, que nous avons comparé dans les deux groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air, la concentration en PM10 et en PM2.5.

1.4. Analyses statistiques

Les données ont été recueillies sous Excel et analysées à l'aide du logiciel BiostaTGV en ligne sur internet.

La comparaison des différents paramètres était réalisée via le test de Student.

Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme étant statistiquement significative.

2. Résultats

Au total, 2489 tentatives ont été incluses, de 2013 à 2017. En raison de la fermeture du service pendant 7 semaines par an, nous avons obtenu 216 semaines sur la période de l'étude, pendant lesquelles des tentatives de FIV ont eu lieu.

Caractéristiques des groupes

Concernant les deux groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique par transfert, il n'existe pas de différence significative pour l'âge moyen des femmes au moment de la ponction. Cependant, nous avons trouvé pour ces deux groupes, une différence statistiquement significative du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ($9,77 \pm 2,1$ vs $8,77 \pm 1,91$; $p=0,0009$) (Tableau 1).

Quant aux groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de fécondation, nous n'avons pas décelé de différence significative de l'âge moyen des femmes au moment de la ponction, ni du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés (Tableau 2).

Dans les groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire, il existe une différence significative de l'âge moyen des femmes au moment de la ponction ($33,67 \pm 1,52$ vs $34,12 \pm 1,45$; $p=0,03$). Cependant, le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés n'était pas significativement différent dans ces deux groupes (Tableau 3).

Enfin, dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux d'accouchement par ponction, nous avons observé une différence significative du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés ($9,86 \pm 2,15$ vs $8,79 \pm 2,02$; $p=0,0003$) mais aucune différence significative de l'âge moyen des femmes au moment de la ponction n'a été détectée (Tableau 4).

En ce qui concerne les deux groupes « pollution » et « pas pollution » pour les trois éléments étudiés, nous n'avons trouvé aucune différence significative de l'âge moyen des femmes au moment de la ponction ainsi que du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés (Tableau 5).

Tableau 1 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique /transfert

m±ds = moyenne ± déviation standard

* = valeur statistiquement significative

	Taux de grossesse clinique/transfert		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	151	64	
Âge des femmes au moment de la ponction (m±ds)	33,86 ± 1,45	34,01 ± 1,57	0,5
Nombre ovocytes ponctionnés (m±ds)	9,77 ± 2,1	8,77 ± 1,91	0,0009*

Tableau 2 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de fécondation

m±ds = moyenne ± déviation standard

	Taux de fécondation		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	185	31	
Âge des femmes au moment de la ponction (m±ds)	33,89 ± 1,48	34,08 ± 1,61	0,6
Nombre ovocytes ponctionnés (m±ds)	9,5 ± 2,23	9,07 ± 1,63	0,2

Tableau 3 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire

m±ds = moyenne ± déviation standard

* = valeur statistiquement significative

	Taux de congélation embryonnaire		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	96	120	
Âge des femmes au moment de la ponction (m±ds)	33,67 ± 1,52	34,12 ± 1,45	0,03*
Nombre ovocytes ponctionnés (m±ds)	9,77 ± 2,49	9,17 ± 1,82	0,051

Tableau 4 : Caractéristiques des groupes « bons » et « moins bons » résultats pour le taux d'accouchement par ponction

m±ds = moyenne ± déviation standard

* = valeur statistiquement significative

	Taux d'accouchement par ponction		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	131	85	
Age des femmes au moment de la ponction (m±ds)	33,76 ± 1,45	34,16 ± 1,54	0,06
Nombre ovocytes ponctionnés (m±ds)	9,86 ± 2,15	8,79 ± 2,02	0,0003*

Tableau 5 : Caractéristiques des groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air, le PM10 et le PM2.5

m±ds = moyenne ± déviation standard

	Indice de la qualité de l'air			PM10			PM2.5		
	« Pollution »	« Pas pollution »	p	« Pollution »	« Pas pollution »	p	« Pollution »	« Pas pollution »	p
Nombre de tentatives (n)	8	208		20	196		24	192	
Age des femmes au moment de la ponction (m±ds)	33,43 ± 1,01	33,94 ± 1,51	0,21	33,99 ± 1,05	33,91 ± 1,54	0,77	33,76 ± 1,24	33,94 ± 1,53	0,52
Nombre ovocytes ponctionnés (m±ds)	9,24 ± 1,57	9,44 ± 2,18	0,73	9,51 ± 1,99	9,43 ± 2,18	0,87	9,58 ± 1,66	9,42 ± 2,22	0,67

Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction

En ce qui concerne les groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique par transfert, nous avons trouvé 151 semaines de « bons » résultats et 64 semaines de « moins bons » résultats. Aucune différence significative de la moyenne de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 n'a été retrouvée (Tableau 6).

Quant aux groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de fécondation, il y avait 185 semaines de « bons » résultats et 31 semaines de « moins bons » résultats. Nous avons observé une diminution significative de la moyenne de l'indice de la qualité de l'air dans le groupe « moins bons » résultats ($3,94 \pm 0,62$ vs $4,21 \pm 0,86$; $p=0,04$). Cependant, il n'existait pas de différence significative de la moyenne des concentrations en PM10 et en PM2.5 dans les deux groupes (Tableau 7).

Dans les groupes « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire, nous avons obtenu 96 semaines de « bons » résultats et 120 semaines de « moins bons » résultats. Nous avons remarqué une augmentation significative de la moyenne de la concentration en PM10 dans le groupe « moins bons » résultat ($21,51 \pm 8,74$ vs $19,24 \pm 6,59$; $p=0,03$). En revanche, il n'existait pas de différence significative de la moyenne de l'indice de la qualité de l'air et de la concentration en PM2.5 dans ces deux groupes (Tableau 8).

Enfin pour les groupes « bons » et « moins bons » résultats en taux d'accouchement par ponction, nous avons trouvé 131 semaines de « bons » résultats et 85 semaines de « moins bons » résultats. Nous n'avons pas rapporté de différence significative pour les moyennes de l'indice de la qualité de l'air, des concentrations en PM10 et en PM2.5 dans ces deux groupes (Tableau 9).

Tableau 6 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique/transfert

m±ds = moyenne ± déviation standard

	Taux de grossesse clinique/transfert		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	151	64	
Indice de la qualité de l'air (m±ds)	4,16 ± 0,85	4,32 ± 0,89	0,82
PM10 (m±ds)	20,19 ± 8,24	21,2 ± 7,16	0,37
PM2.5 (m±ds)	13,35 ± 8,49	13,67 ± 8,64	0,81

Tableau 7 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de fécondation

m±ds = moyenne ± déviation standard

* = valeur statistiquement significative

	Taux de fécondation		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	185	31	
Indice de la qualité de l'air (m±ds)	4,21 ± 0,86	3,94 ± 0,62	0,04*
PM10 (m±ds)	21,75 ± 8,26	18,99 ± 5,27	0,12
PM2.5 (m±ds)	13,27 ± 8,18	14,39 ± 10,03	0,57

Tableau 8 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire

m±ds = moyenne ± déviation standard

* = valeur statistiquement significative

	Taux de congélation embryonnaire		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de semaines (n)	96	120	
Indice de la qualité de l'air (m±ds)	4,08 ± 0,67	4,24 ± 0,94	0,15
PM10 (m±ds)	19,24 ± 6,59	21,51 ± 8,74	0,03*
PM2.5 (m±ds)	13,42 ± 9,17	13,44 ± 7,96	0,99

Tableau 9 : Comparaison des moyennes de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5 dans les groupes « bons » ou « moins bons » résultats pour le taux d'accouchement par ponction

m±ds = moyenne ± déviation standard

	Taux d'accouchement/ponction		p
	« Bons » résultats	« Moins bons » résultats	
Nombre de tentatives (n)	131	85	
Indice de la qualité de l'air (m±ds)	4,21 ± 0,85	4,11 ± 0,8	0,39
PM10 (m±ds)	20,28 ± 8,1	20,85 ± 7,65	0,6
PM2.5 (m±ds)	13,62 ± 8,64	13,14 ± 8,32	0,69

Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air, la concentration en PM10 et en PM2.5

Concernant l'indice de la qualité de l'air, le groupe « pollution » comprend 8 semaines polluées alors que le groupe « pas pollution » comporte 208 semaines non polluées. Nous observons une diminution significative de la moyenne du taux de congélation embryonnaire dans le groupe « pollution » (26% vs 37% ; $p=0,01$). En revanche, pour la moyenne des taux de grossesse clinique par transfert, de fécondation et d'accouchement par ponction, il n'existe pas de différence significative dans ces deux groupes (Tableau 10).

Quant à la concentration en PM10, il existe 20 semaines polluées dans le groupe « pollution » et 196 semaines non polluées dans le groupe « pas pollution ». Aucune différence significative pour les taux de grossesse clinique par transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement par ponction n'a été décelée (Tableau 11).

Enfin, nous avons obtenu 24 semaines polluées dans le groupe « pollution » et 192 semaines non polluées dans le groupe « pas pollution » pour la concentration en PM2.5. Les résultats n'ont pas montré de différence significative des moyennes des taux de grossesse clinique par transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement par ponction (Tableau 12).

Tableau 10 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air

* = valeur statistiquement significative

	Indice de la qualité de l'air		p
	« Pollution »	« Pas pollution »	
Nombre de semaines (n)	8	208	
Moyenne des taux de grossesse clinique/transfert (%)	43	38	0,39
Moyenne des taux de fécondation (%)	74	70	0,13
Moyenne des taux de congélation (%)	26	37	0,01*
Moyenne des taux d'accouchement /ponction (%)	29	24	0,29

Tableau 11 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour la concentration en PM10

	PM10		p
	« Pollution »	« Pas pollution »	
Nombre de semaines (n)	20	196	
Moyenne des taux de grossesse clinique/transfert (%)	36	38	0,62
Moyenne des taux de fécondation (%)	72	70	0,34
Moyenne des taux de congélation (%)	33	37	0,14
Moyenne des taux d'accouchement /ponction (%)	25	24	0,79

Tableau 12 : Comparaison des moyennes des taux de grossesse clinique/transfert, de fécondation, de congélation embryonnaire et d'accouchement/ponction dans les groupes « pollution » et « pas pollution » pour la concentration en PM2.5

	PM2.5		p
	« Pollution »	« Pas pollution »	
Nombre de semaines (n)	24	192	
Moyenne des taux de grossesse clinique/transfert (%)	36	38	0,5
Moyenne des taux de fécondation (%)	68	70	0,21
Moyenne des taux de congélation (%)	37	36	0,62
Moyenne des taux d'accouchement /ponction (%)	25	24	0,66

3. Discussion

Dans cette étude, nous voulions rechercher l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV en termes de taux de grossesse clinique par transfert, de taux de fécondation, de taux de congélation embryonnaire et de taux d'accouchement par ponction. Notre choix s'est porté sur ces différents paramètres car ce sont des critères d'évaluation de la qualité de l'AMP au cours de toutes les étapes de la FIV ou de l'ICSI dans le laboratoire. Nous voulions donc étudier le retentissement de la qualité de l'air sur la culture embryonnaire *in vitro*. Nous avons donc choisi de déterminer la moyenne de la concentration des polluants par semaine puisque la culture embryonnaire *in vitro* dure jusqu'au deuxième ou troisième jour après la ponction ovocytaire. L'indice de la qualité de l'air et la concentration en particules fines (PM10 et PM2.5) semblaient les plus pertinents pour notre étude. En effet, l'indice de la qualité de l'air est un bon reflet de la pollution globale et les particules en suspension (PM10 et PM2.5) sont majoritairement responsables des épisodes de pollution.

Les résultats de notre étude ont mis en évidence un impact négatif de la pollution atmosphérique sur le taux de congélation embryonnaire. Nous avons montré une augmentation significative de la moyenne de la concentration en PM10 lors des semaines de « moins bons » résultats pour le taux de congélation embryonnaire ($21,51 \pm 8,74$ vs $19,24 \pm 6,59$; $p=0,03$). Nous avons également décelé une diminution significative de la moyenne du taux de congélation embryonnaire pendant les semaines polluées pour l'indice de la qualité de l'air (26% vs 37% ; $p=0,01$). En cohérence avec ce constat, bien que ces résultats ne soient pas statistiquement significatifs, nous pouvons remarquer une diminution de la moyenne du taux de congélation embryonnaire lors des semaines polluées en PM10 et une augmentation de la moyenne de l'indice de la qualité de l'air pendant les semaines de « moins bons » résultats pour les taux de congélation embryonnaire. Par conséquent, ces résultats sont en faveur d'un retentissement de la pollution atmosphérique sur la morphologie embryonnaire puisque les embryons ne sont congelés seulement si les critères de qualité sont atteints (nombre et régularité des blastomères et pourcentage de fragmentation entre 0 et 20%). En

revanche, nous n'avons pas retrouvé de conséquences de la pollution atmosphérique sur les autres critères étudiés.

De façon surprenante, nous avons trouvé une augmentation significative de la moyenne de l'indice de la qualité de l'air pendant les semaines de « bons » résultats pour les taux de fécondation. Cependant, nous notons une différence minime entre les deux groupes ($4,21 \pm 0,86$ vs $3,94 \pm 0,62$; $p=0,04$). Etant donné nos résultats précédents et l'absence de données similaires dans la littérature, nous ne retenons pas ce résultat puisque nous pouvons le considérer comme non pertinent dans ce contexte.

Dans la littérature, il existe peu d'études portant sur l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV. Néanmoins, l'étude de Carré *et al.* est concordante avec nos résultats sur la morphologie embryonnaire pour l'indice de la qualité de l'air et le PM10. En effet, ces auteurs ont suggéré une association entre l'augmentation de l'indice global de la qualité de l'air et une diminution du nombre de « beaux embryons » et par conséquent une altération de la morphologie embryonnaire. Ils ont également démontré des anomalies de la morphologie embryonnaire lorsque l'exposition au PM10 était augmentée chez les femmes et les hommes (96).

Il existe néanmoins plusieurs limites dans cette étude.

Premièrement, il existe de nombreux biais de confusion, pouvant influencer nos résultats en FIV. En effet, nous avons seulement pris en compte les mesures des polluants au niveau de stations de surveillance, situées à proximité du CHU de Bordeaux mais nous ne nous sommes pas intéressés à l'exposition des couples pour ces différents polluants sur leur lieu de travail et de résidence. Plusieurs facteurs peuvent influencer la morphologie embryonnaire en FIV ou en ICSI puisque l'exposition des couples aux polluants atmosphériques avant la procédure de FIV peut avoir un impact sur la gamétogénèse féminine et masculine et par conséquent sur la qualité ovocytaire et les paramètres spermatiques. Par exemple, l'étude de Carré *et al.* a montré une diminution de la réponse ovarienne chez les femmes lors d'une augmentation de l'indice de la qualité de l'air et de la concentration en PM10 sur leur lieu de résidence et de travail avant la ponction ovocytaire (96). De plus, l'exposition des couples à la pollution

atmosphérique après le transfert embryonnaire peut également avoir un impact sur l'implantation embryonnaire et sur la grossesse. Ainsi, les effets de la pollution avant la ponction ovocytaire et après le transfert embryonnaire peuvent jouer sur les différents taux de succès d'une FIV. L'exposition des couples à des toxiques professionnels ou au tabac sont aussi des facteurs de confusion qui doivent être pris en compte. L'âge des femmes au moment de la ponction ainsi que le nombre d'ovocytes ponctionnés sont également des paramètres qui peuvent agir sur les différents critères de réussite de la FIV. Dans notre étude, les deux groupes de « bons » et « moins bons » résultats pour les taux de grossesse clinique par transfert, de congélation embryonnaire et d'accouchement par ponction étaient statistiquement différents du point de vue de l'âge moyen des femmes au moment de la ponction et du nombre moyen d'ovocytes ponctionnés. Cependant, nous pouvons noter une différence minime ($33,67 \pm 1,52$ vs $34,12 \pm 1,45$ pour l'âge moyen des femmes au moment de la ponction ; $9,77 \pm 2,1$ vs $8,77 \pm 1,91$ et $9,86 \pm 2,15$ vs $8,79 \pm 2,02$ pour le nombre moyen d'ovocytes ponctionnés). Nous pouvons donc considérer cette différence non pertinente cliniquement et nous pouvons alors estimer que cela n'influencera probablement pas nos résultats. Les paramètres utérins sont aussi à prendre en considération puisque les taux de succès de la FIV ne sont pas seulement liés à la morphologie embryonnaire mais aussi à l'endomètre qui est plus ou moins propice à l'implantation.

Deuxièmement, nous n'avons pas pris en compte l'air ambiant intérieur du laboratoire. En effet, dans la littérature plusieurs auteurs ont montré que de nombreuses molécules, telles que les COV, produits par les matériaux utilisés en FIV, pouvaient avoir un impact négatif sur les résultats en AMP (108–110).

Afin de démontrer réellement un lien de causalité entre l'augmentation de la concentration des polluants dans le laboratoire et la diminution des résultats de FIV, une mesure précise par une station de surveillance située au-dessus du laboratoire pourrait s'avérer intéressante. En effet, les stations de mesure de notre étude sont situées à environ 4km du CHU de Bordeaux. Par ailleurs, il serait nécessaire d'analyser les polluants intérieurs afin d'évaluer la qualité du système de filtration de l'air de notre laboratoire, en comparant les valeurs des polluants extérieurs et intérieurs. La mesure des polluants intérieurs pourrait également permettre d'apprécier la quantité de COV non filtrés. De plus, il faudrait éliminer

tous les facteurs de confusion pouvant influencer les résultats de la FIV, tels que le milieu environnemental des couples (exposition à la pollution atmosphérique sur leur lieu de résidence et de travail, exposition aux toxiques professionnels et au tabac), l'âge des femmes au moment de la ponction, le nombre d'ovocytes ponctionnés et les facteurs utérins. Afin d'éliminer tous ces biais, un ajustement sur ces paramètres par une analyse multivariée aurait été nécessaire.

Au total, la pollution de l'air est un mélange de différents polluants qui varie dans l'espace et dont la composition dépend des sources qui y contribuent. Même si nous avons étudié les effets de l'augmentation de l'indice de la qualité de l'air, de la concentration en PM10 et en PM2.5, il existe une relation complexe entre les polluants, rendant difficile l'interprétation de l'effet de chaque polluant sur les résultats en FIV.

4. Conclusion

La pollution atmosphérique est devenue un enjeu majeur de santé publique, soumise à diverses réglementations. Dans la littérature, de nombreuses études ont confirmé le retentissement de certains polluants sur la santé humaine. Cependant, actuellement peu d'auteurs ont démontré cet effet négatif sur la fertilité spontanée chez les humains et sur la culture embryonnaire *in vitro* dans les laboratoires d'AMP.

Bien que notre étude possède quelques limites, nous avons montré un impact négatif de la pollution atmosphérique, via l'augmentation de l'indice de la qualité de l'air et de la concentration en PM10, sur le taux de congélation embryonnaire.

Afin de confirmer notre hypothèse, d'autres études prospectives devront approfondir l'impact de l'air intérieur et extérieur au niveau du laboratoire sur la culture embryonnaire *in vitro* en soustrayant les nombreux biais de confusion. Par ailleurs, une mesure précise de la concentration des polluants dans le laboratoire serait indispensable pour démontrer une réelle corrélation entre l'augmentation de la pollution atmosphérique et les anomalies de la morphologie embryonnaire d'une FIV ou d'une ICSI.

BIBLIOGRAPHIE

1. Briggs D. Environmental pollution and the global burden of disease. Br Med Bull. 2003 ;68 :1-24.
2. PREV'AIR. Origine et sources de pollution ; <http://www2.prevoir.org/content/origine-et-sources-de-pollution>.
3. Scheen A, Giet D. Role de l'environnement dans les maladies complexes : pollution atmosphérique et contaminants alimentaires. Revue Médicale de Liège. 2012 ; 67: 5-6.
4. ATMO Nouvelle Aquitaine. Les principaux polluants surveillés. 2017 ; <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/article/les-principaux-polluants-surveilles>
5. Bourdrel T, Bind M-A, Béjot Y, Morel O, Argacha J-F. Cardiovascular effects of air pollution. Arch Cardiovasc Dis. nov 2017;110(11):634-42.
6. Baeza A, Marano F. Air pollution and respiratory diseases: a central role for oxidative stress. Med Sci (Paris). Mai 2007 ;23(5) :497-501.
7. Favier A. Stress oxydant et pathologies humaines. Annales Pharmaceutiques Françaises. 1 nov 2006 ;64(6) :390-6.
8. Haleng J, Pincemail J, Defraigne J-O, Charlier C, Chapelle J-P. Le stress oxydant. Revue Médicale de Liège. oct 2007;62(10).
9. Møller P, Danielsen PH, Karotki DG, Jantzen K, Roursgaard M, Klingberg H, et al. Oxidative stress and inflammation generated DNA damage by exposure to air pollution particles. Mutat Res Rev Mutat Res. déc 2014;762:133-66.
10. Risom L, Møller P, Loft S. Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. Mutat Res. 30 déc 2005 ;592(1-2):119-37.
11. IARC. Code européen contre le cancer: Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP); <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/fr/12-facons/polluants/68-category-all/categories-fr-2/polluants-encadre/1377-encadre-4-hydrocarbures-aromatiques-polycycliques-hap>
12. Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandström T, Holgate ST, et al. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. Am J Respir Crit Care Med. Mars 1999;159(3):702-9.
13. Lefranc PA. Comment un polluant inhalé peut-il agir sur le système cardio-vasculaire... et quel peut être l'apport de l'épidémiologie pour répondre à cette question ? 2007 ;4.

14. Mechtouff-Cimarelli L, Derex L. Pollution atmosphérique et risque d'accident vasculaire cérébral. *Sang thrombose vaisseaux*. nov 2010;(9):457–463.
15. OMS. Qualité de l'air ambiant et santé ; [http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health)
16. Abelsohn A, Stieb DM. Health effects of outdoor air pollution : approach to counseling patients using the Air Quality Health Index. *Can Fam Physician*. Août 2011 ;57(8):881-7, e280-287.
17. Bai X, Liu Y, Wang S, Liu C, Liu F, Su G, et al. Ultrafine particle libraries for exploring mechanisms of PM2.5-induced toxicity in human cells. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 août 2018 ;157 :380-7.
18. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet*. 3 mai 2014 ;383(9928):1581-92.
19. Charpin D, Pairon J-C, Annesi-Maesano I, Caillaud D, de Blay F, Dixsaut G, et al. Outdoor pollution and its effects on lung health. Expert document from the groupe pathologies pulmonaires professionnelles environnementales et iatrogéniques (PAPPEI) of the Société de pneumologie de langue française (SPLF). *Rev Mal Respir*. Juin 2016 ;33(6):484-508.
20. Ruckerl R, Ibaldo-Mulli A, Koenig W, Schneider A, Woelke G, Cyrys J, et al. Air pollution and markers of inflammation and coagulation in patients with coronary heart disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 févr 2006 ;173(4):432-41.
21. Chen H, Li Q, Kaufman JS, Wang J, Copes R, Su Y, et al. Effect of air quality alerts on human health: a regression discontinuity analysis in Toronto, Canada. *The Lancet Planetary Health*. 1 janv 2018 ;2(1): e19-26.
22. Dong G-H, Zhang P, Sun B, Zhang L, Chen X, Ma N, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and respiratory disease mortality in Shenyang, China : a 12-year population-based retrospective cohort study. *Respiration*. 2012 ;84(5):360-8.
23. Ruidavets JB, Ferrières J. La pollution atmosphérique : un facteur de risque de maladie cardiovasculaire. 2007 ;19:5.
24. Wauters A, Dreyfuss C, Pochet S, Hendrick P, Berkenboom G, van de Borne P, et al. Acute exposure to diesel exhaust impairs nitric oxide-mediated endothelial vasomotor function by increasing endothelial oxidative stress. *Hypertension*. Août 2013;62(2):352-8.
25. Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Health*. 28 mai 2013 ;12(1):43.

26. Choi BG, Lee J, Kim SW, Lee MW, Baek MJ, Ryu YG, et al. The association of chronic air pollutants with coronary artery spasm, vasospastic angina, and endothelial dysfunction. *Coron Artery Dis*. Juin 2018;29(4):336-43.
27. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L, Shepherd K, Sullivan JH, Anderson GL, et al. Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med*. 1 févr 2007 ;356(5):447-58.
28. IARC. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans; <https://monographs.iarc.fr/iarc-monographs-on-the-evaluation-of-carcinogenic-risks-to-humans-7/>
29. Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, et al. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol*. juill 2012;13(7):663-4.
30. Chen G, Wan X, Yang G, Zou X. Traffic-related air pollution and lung cancer : A meta-analysis. *Thorac Cancer*. Mai 2015;6(3):307-18.
31. Holmes C, Cunningham C, Zotova E, Woolford J, Dean C, Kerr S, et al. Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease. *Neurology*. 8 sept 2009 ;73(10) :768-74.
32. Calderón-Garcidueñas L, Cross JV, Franco-Lira M, Aragón-Flores M, Kavanaugh M, Torres-Jardón R, et al. Brain immune interactions and air pollution : macrophage inhibitory factor (MIF), prion cellular protein (PrPC), Interleukin-6 (IL-6), interleukin 1 receptor antagonist (IL-1Ra), and interleukin-2 (IL-2) in cerebrospinal fluid and MIF in serum differentiate urban children exposed to severe vs. low air pollution. *Front Neurosci*. 10 oct 2013 ;7.
33. Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN, St John JA, Lurmann F, Chen J-C, et al. Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. *Neurotoxicology*. janv 2014;40:1-7.
34. Slama R, Ducot B, Carstensen L, Lorente C, de La Rochebrochard E, Leridon H, et al. Feasibility of the current-duration approach to studying human fecundity. *Epidemiology*. juill 2006;17(4):440-9.
35. Foster WG, Neal MS, Han M-S, Dominguez MM. Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. Mars 2008;11(3-4):162-76.
36. Mohallem SV, de Araújo Lobo DJ, Pesquero CR, Assunção JV, de Andre PA, Saldiva PHN, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo. *Environ Res*. Juin 2005;98(2):196-202.
37. Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PHN, Caldini EG, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res*. juill 2009;109(5):536-43.

38. Dejmek J, Jelínek R, Solansky' I, Benes I, Srám RJ. Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environ Health Perspect.* juill 2000;108(7):647-54.
39. Slama R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R. Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology.* nov 2013;24(6):871-9.
40. Nieuwenhuijsen MJ, Basagaña X, Dadvand P, Martinez D, Cirach M, Beelen R, et al. Air pollution and human fertility rates. *Environ Int.* Sept 2014 ;70 :9-14.
41. Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod.* oct 2005;20(10):2776-83.
42. Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT. Exposure to Environmental Ozone Alters Semen Quality. *Environ Health Perspect.* Mars 2006 ;114(3) :360-5.
43. De Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, et al. Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod.* Mai 2003 ;18(5) :1055-61.
44. Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, et al. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod.* Sept 1996 ;11(9):1936-41.
45. Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudová Z, Rubes J, Evenson DP, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect.* Sept 2000 ;108(9) :887-94.
46. Zini A, San Gabriel M, Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage : a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet.* Août 2009 ;26(8) :427-32.
47. Fathi Najafi T, Latifnejad Roudsari R, Namvar F, Ghavami Ghanbarabadi V, Hadizadeh Talasaz Z, Esmali M. Air pollution and quality of sperm: a meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J.* avr 2015 ;17(4):e26930.
48. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Polańska K, Radwan P, Jakubowski L, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environ Mol Mutagen.* janv 2015;56(1):50-9.
49. Radwan M, Jurewicz J, Polańska K, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, et al. Exposure to ambient air pollution--does it affect semen quality and the level of reproductive hormones ? *Ann Hum Biol.* 2016 ;43(1):50-6.
50. Ogliari KS, Lichtenfels AJ de FC, de Marchi MRR, Ferreira AT, Dolhnikoff M, Saldiva PHN. Intrauterine exposure to diesel exhaust diminishes adult ovarian reserve. *Fertil Steril.* Mai 2013 ;99(6):1681-8.

51. Gai H-F, An J-X, Qian X-Y, Wei Y-J, Williams JP, Gao G-L. Ovarian Damages Produced by Aerosolized Fine Particulate Matter (PM_{2.5}) Pollution in Mice: Possible Protective Medications and Mechanisms. *Chin Med J*. 20 juin 2017 ;130(12) :1400-10.
52. Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, Snow R, Carlson J, You L, et al. Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *Am J Ind Med*. nov 2000;38(5):555-64.
53. Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, et al. Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med*. Juin 2001 ;43(6):567-75.
54. Merklinger-Gruchala A, Jasienska G, Kapiszewska M. Effect of Air Pollution on Menstrual Cycle Length-A Prognostic Factor of Women's Reproductive Health. *Int J Environ Res Public Health*. 20 2017 ;14(7).
55. Tomei G, Ciarrocca M, Fortunato BR, Capozzella A, Rosati MV, Cerratti D, et al. Exposure to traffic pollutants and effects on 17-beta-estradiol (E₂) in female workers. *Int Arch Occup Environ Health*. oct 2006;80(1):70-7.
56. Nikasinovic L. Exposition prénatale à la pollution atmosphérique extérieure et grossesse. *Rev Méd Périnat*. 1 sept 2017 ;9(3) :134-45.
57. Kaaja RJ, Greer IA. Manifestations of chronic disease during pregnancy. *JAMA*. 7 déc 2005 ;294(21) :2751-7.
58. Pedersen M, Stayner L, Slama R, Sørensen M, Figueras F, Nieuwenhuijsen MJ, et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. Sept 2014 ;64(3) :494-500.
59. Steegers EAP, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet*. 21 août 2010 ;376(9741) :631-44.
60. Park SK, Wang W. Ambient Air Pollution and Type 2 Diabetes: A Systematic Review of Epidemiologic Research. *Curr Environ Health Rep*. 1 sept 2014 ;1(3):275-86.
61. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H, Rignell-Hydbom A, Rylander L. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environ Health Perspect*. avr 2013;121(4):488-93.
62. Terzano C, Di Stefano F, Conti V, Graziani E, Petroianni A. Air pollution ultrafine particles: toxicity beyond the lung. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. oct 2010;14(10):809-21.
63. Pereira LA, Loomis D, Conceição GM, Braga AL, Arcas RM, Kishi HS, et al. Association between air pollution and intrauterine mortality in São Paulo, Brazil. *Environ Health Perspect*. Juin 1998 ;106(6):325-9.

64. Green RS, Malig B, Windham GC, Fenster L, Ostro B, Swan S. Residential Exposure to Traffic and Spontaneous Abortion. *Environ Health Perspect.* déc 2009;117(12):1939-44.
65. Di Ciaula A, Bilancia M. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion : clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res.* 2015 ;25(6):640-55.
66. Ziaei S, Nouri K, Kazemnejad A. Effects of carbon monoxide air pollution in pregnancy on neonatal nucleated red blood cells. *Paediatr Perinat Epidemiol.* janv 2005;19(1):27-30.
67. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect.* Juin 1999 ;107(Suppl 3):451-60.
68. Byrne J, Blanc WA. Malformations and chromosome anomalies in spontaneously aborted fetuses with single umbilical artery. *Am J Obstet Gynecol.* 1 févr 1985 ;151(3):340-2.
69. Morello-Frosch R, Jesdale BM, Sadd JL, Pastor M. Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environmental Health.* 28 juill 2010 ;9(1):44.
70. Darrow LA, Klein M, Strickland MJ, Mulholland JA, Tolbert PE. Ambient air pollution and birth weight in full-term infants in Atlanta, 1994-2004. *Environ Health Perspect.* Mai 2011;119(5):731-7.
71. Ghosh JKC, Wilhelm M, Su J, Goldberg D, Cockburn M, Jerrett M, et al. Assessing the influence of traffic-related air pollution on risk of term low birth weight on the basis of land-use-based regression models and measures of air toxics. *Am J Epidemiol.* 15 juin 2012;175(12):1262-74.
72. Trasande L, Wong K, Roy A, Savitz DA, Thurston G. Exploring prenatal outdoor air pollution, birth outcomes and neonatal health care utilization in a nationally representative sample. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 2013;23(3):315-21.
73. Van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y, Hofman A, van Ratingen SW, Zandveld PYJ, et al. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environ Health Perspect.* déc 2012;120(12):1753-9.
74. Laurent O, Wu J, Li L, Chung J, Bartell S. Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study. *Environ Health.* 17 févr 2013;12:18.
75. Dibben C, Clemens T. Place of work and residential exposure to ambient air pollution and birth outcomes in Scotland, using geographically fine pollution climate mapping estimates. *Environ Res.* juill 2015;140:535-41.

76. Le HQ, Batterman SA, Wirth JJ, Wahl RL, Hoggatt KJ, Sadeghnejad A, et al. Air pollutant exposure and preterm and term small-for-gestational-age births in Detroit, Michigan: long-term trends and associations. *Environ Int.* sept 2012;44:7-17.
77. Geer LA, Weedon J, Bell ML. Ambient air pollution and term birth weight in Texas from 1998 to 2004. *J Air Waste Manag Assoc.* nov 2012;62(11):1285-95.
78. Lamichhane DK, Leem J-H, Lee J-Y, Kim H-C. A meta-analysis of exposure to particulate matter and adverse birth outcomes. *Environ Health Toxicol.* 2015;30:e2015011.
79. Zhu X, Liu Y, Chen Y, Yao C, Che Z, Cao J. Maternal exposure to fine particulate matter (PM_{2.5}) and pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int.* mars 2015;22(5):3383-96.
80. Glinianaia SV, Rankin J, Bell R, Pless-Mulloli T, Howel D. Particulate air pollution and fetal health: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology.* janv 2004;15(1):36-45.
81. Jedrychowski W, Perera FP, Tang D, Stigter L, Mroz E, Flak E, et al. Impact of barbecued meat consumed in pregnancy on birth outcomes accounting for personal prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons: Birth cohort study in Poland. *Nutrition.* avr 2012;28(4):372-7.
82. Jedrychowski WA, Perera FP, Tang D, Rauh V, Majewska R, Mroz E, et al. The relationship between prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and PAH-DNA adducts in cord blood. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* juill 2013;23(4):371-7.
83. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol.* 1 janv 2002;155(1):17-25.
84. Lee BE, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Hong YC, Kim H, et al. Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reprod.* mars 2003;18(3):638-43.
85. Padula AM, Mortimer KM, Tager IB, Hammond SK, Lurmann FW, Yang W, et al. Traffic-related air pollution and risk of preterm birth in the San Joaquin Valley of California. *Ann Epidemiol.* déc 2014;24(12):888-895e4.
86. Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect.* avr 2005;113(4):375-82.
87. Keelan JA, Blumenstein M, Helliwell RJA, Sato TA, Marvin KW, Mitchell MD. Cytokines, prostaglandins and parturition--a review. *Placenta.* avr 2003;24 Suppl A:S33-46.
88. McLernon DJ, Maheshwari A, Lee AJ, Bhattacharya S. Cumulative live birth rates after one or more complete cycles of IVF: a population-based study of linked cycle data from 178,898 women. *Hum Reprod.* mars 2016;31(3):572-81.

89. Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update*. févr 2005;11(1):43-57.
90. Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, Checa Vizcaíno MA. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. janv 2015;31(1):7-13.
91. Maluf M, Perin PM, Foltran Januário DAN, Nascimento Saldiva PH. In vitro fertilization, embryo development, and cell lineage segregation after pre- and/or postnatal exposure of female mice to ambient fine particulate matter. *Fertil Steril*. nov 2009;92(5):1725-35.
92. Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction. *Hum Reprod*. mai 2010;25(5):1317-24.
93. Checa Vizcaíno MA, González-Comadrán M, Jacquemin B. Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. *Fertil Steril*. 15 2016;106(4):897-904.e1.
94. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Januário DANF, Saldiva PHN. Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J Assist Reprod Genet*. juill 2010;27(7):371-82.
95. Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. janv 2010;93(1):301-3.
96. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Influence of air quality on the results of in vitro fertilization attempts: A retrospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. mars 2017;210:116-22.
97. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ Health*. 28 2017;16(1):82.
98. Choe SA, Jun YB, Lee WS, Yoon TK, Kim SY. Association between ambient air pollution and pregnancy rate in women who underwent IVF. *Hum Reprod*. 1 juin 2018;33(6):1071-8.
99. Gaskins AJ, Hart JE, Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Laden F, Coull BA, et al. Residential proximity to major roadways and traffic in relation to outcomes of in vitro fertilization. *Environ Int*. juin 2018;115:239-46.
100. Institut Marquès. Une étude de l'Institut Marquès démontre que la contamination atmosphérique de l'air du laboratoire de FIV impacte de manière négative le développement des embryons [Internet]; <https://www.prnewswire.com/fr/communiqués-de-presse/une-etude-de-linstitut-marques-dmontre-que-la-contamination-atmosphérique-de-lair-du-laboratoire-de-fiv-impacte-de-manière-négative-le-développement-des-embryons-682896001.html>

101. Cohen J, Gilligan A, Esposito W, Schimmel T, Dale B. Ambient air and its potential effects on conception in vitro. *Hum Reprod.* août 1997;12(8):1742-9.
102. Racowsky C, Combelles CMH, Nureddin A, Pan Y, Finn A, Miles L, et al. Day 3 and day 5 morphological predictors of embryo viability. *Reprod Biomed Online.* mai 2003;6(3):323-31.
103. Mayer JF, Jones EL, Dowling-Lacey D, Nehchiri F, Muasher SJ, Gibbons WE, et al. Total quality improvement in the IVF laboratory: choosing indicators of quality. *Reprod Biomed Online.* déc 2003;7(6):695-9.
104. Mayer J-F, Nehchiri F, Weedon VM, Jones EL, Kalin HL, Oehninger SC, Toner J-P, Gibbons WE, Muasher SJ : Prospective randomized crossover analysis of the impact of an incubator air filtration system. *Cancun Embryology Meeting.* 2003.
105. Merton JS, Vermeulen ZL, Otter T, Mullaart E, de Ruigh L, Hasler JF. Carbon-activated gas filtration during in vitro culture increased pregnancy rate following transfer of in vitro-produced bovine embryos. *Theriogenology.* 15 avr 2007;67(7):1233-8.
106. Khoudja RY, Xu Y, Li T, Zhou C. Better IVF outcomes following improvements in laboratory air quality. *J Assist Reprod Genet.* janv 2013;30(1):69-76.
107. Morbeck DE. Air quality in the assisted reproduction laboratory: a mini-review. *J Assist Reprod Genet.* juill 2015;32(7):1019-24.
108. Esteves SC, Bento FC. Air quality control in the ART laboratory is a major determinant of IVF success. *Asian J Androl.* août 2016;18(4):596-9.
109. Heitmann RJ, Hill MJ, James AN, Schimmel T, Segars JH, Csokmay JM, et al. Live births achieved via IVF are increased by improvements in air quality and laboratory environment. *Reprod Biomed Online.* sept 2015;31(3):364-71.
110. Agarwal N, Chattopadhyay R, Ghosh S, Bhoumik A, Goswami SK, Chakravarty B. Volatile organic compounds and good laboratory practices in the in vitro fertilization laboratory: the important parameters for successful outcome in extended culture. *J Assist Reprod Genet.* août 2017;34(8):999-1006.

ANNEXE

Annexe 1 : Réglementations des particules en suspension

Décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 Particules en suspension (PM10)	
Seuil d'information-recommandations	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière à 8h ou 14h locale
Seuil d'alerte	80 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en moyenne journalière à 8h ou 14h locale
Valeurs limite	90,4 % des moyennes journalières doivent être inférieures à 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (35 dépassements autorisés par an) 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moy. annuelle)
Objectif de qualité	30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moy. annuelle)
Décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 Particules fines (PM2,5)	
Valeur limite	25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moy. annuelle - 2015)
Valeur cible	20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moy. annuelle)
Objectif de qualité	10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (moy. annuelle)

Annexe 2 : Réglementations de l’ozone

Décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 Ozone - O ₃	
Seuil d'information-recommandations	180 µg/m ³ pour la valeur moyenne sur 1 heure
Seuil d'alerte (<i>protection sanitaire pour toute la population</i>)	240 µg/m ³ pour la valeur moyenne sur 1 heure
Seuil d'alerte (<i>mise en œuvre progressive de mesures d'urgence</i>)	<p><i>Seuil 1</i> : 240 µg/m³ pour la valeur moyenne sur 1 heure pendant 3 heures consécutives</p> <p><i>Seuil 2</i> : 300 µg/m³ pour la valeur moyenne sur 1 heure pendant 3 heures consécutives</p> <p><i>Seuil 3</i> : 360 µg/m³ pour la valeur moyenne sur 1 heure</p>
Objectif de qualité (<i>protection de la santé</i>)	120 µg/m ³ pour la valeur moyenne sur 8 heures
Valeur cible (<i>protection de la santé</i>)	120 µg/m ³ pour la valeur moyenne sur 8 heures en moyenne sur 3 ans à ne pas dépasser plus de 25 fois
Objectif de qualité (<i>protection de la végétation</i>)	AOT 40* de mai à juillet de 8h à 20h : 6 000 µg/m ³ par heure
Valeur cible (<i>protection de la végétation</i>)	AOT 40* de mai à juillet de 8h à 20h : 18 000 µg/m ³ par heure en moyenne sur 5 ans

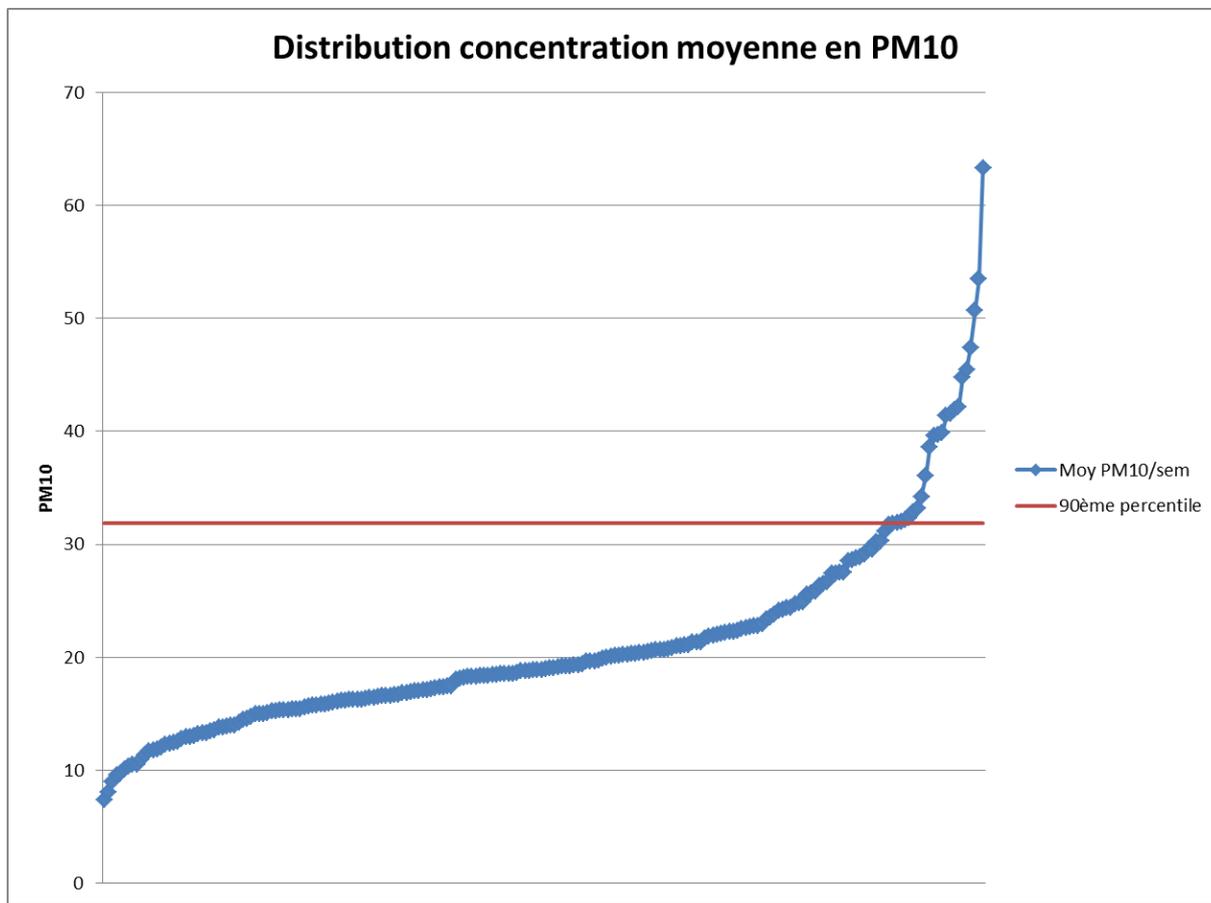
Annexe 3 : Réglementations du Dioxyde d’azote

Décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 Dioxyde d'azote (NO ₂)	
Seuil d'information-recommandations	200 µg/m ³ pour la valeur moyenne sur 1 heure
Seuil d'alerte	400 µg/m ³ pour la valeur horaire sur 3 heures consécutives (ou 200 µg/m ³ si le seuil d'information déclenché la veille et le jour même et si risque de dépassement pour le lendemain)
Valeurs limite	<p>99,8 % des moyennes horaires doivent être inférieures à 200 µg/m³ (18 dépassements autorisés par an)</p> <p>40 µg/m³ (moy. annuelle)</p>
Oxydes d'azote (NO _x)	
Valeur limite	30 µg eq NO ₂ /m ³ (moy. annuelle) - protection de la végétation

Annexe 4 : Réglementations du Dioxyde de Soufre

Décret 2010-1250 du 21 octobre 2010 Dioxyde de soufre	
Seuil d'information-recommandations	300 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la valeur moyenne sur 1 heure
Seuil d'alerte	500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la valeur horaire sur 3 heures consécutives
Valeurs limite	99,7 % des moyennes horaires doivent être inférieures à 350 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (24 dépassements autorisés par an) 99,2 % des moyennes journalières doivent être inférieures à 125 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (3 dépassements autorisés/an) 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la moyenne annuelle (protection des écosystèmes) 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la moyenne hivernale (1er octobre au 31 mars) (protection des écosystèmes)
Objectif de qualité	50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pour la moyenne annuelle

Annexe 5 : Méthode de calcul pour le seuil du groupe « pollution »



Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHERIQUE SUR LES RESULTATS DE LA FIV AU CHU DE BORDEAUX : ETUDE RETROSPECTIVE

RESUME

Objectifs : Evaluation de l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV au CHU de Bordeaux

Méthodes : Etude rétrospective concernant les premières et deuxièmes tentatives de FIV du 1er janvier 2013 au 31 décembre 2017. Constitution de deux groupes : «bons» et «moins bons» résultats pour les taux de grossesse clinique par transfert, de congélation embryonnaire, de fécondation et d'accouchement par ponction et de deux groupes : « pollution » et « pas pollution » pour l'indice de la qualité de l'air, les PM10 et les PM2.5. Notre première analyse compare la moyenne des polluants dans les groupes « bons » et « moins bons » résultats et dans notre deuxième analyse nous calculons les taux de succès d'une FIV dans les groupes «pollution» et «pas pollution».

Résultats : 2489 tentatives ont été incluses. Nous avons trouvé une augmentation significative de la concentration en PM10 pour les « moins bons » résultats pour le taux de congélation embryonnaire ($21,51 \pm 8,74$ vs $19,24 \pm 6,59$; $p=0,03$). Nous avons obtenu une diminution significative du taux de congélation embryonnaire pour la « pollution » en indice de la qualité de l'air (26% vs 37% ; $p=0,01$).

Conclusion : Cette étude a mis en évidence un impact négatif de la pollution atmosphérique sur le taux de congélation embryonnaire, qui est lié indirectement à la morphologie embryonnaire. Des études prospectives, mesurant précisément la concentration des polluants intérieurs et extérieurs dans le laboratoire d'AMP et éliminant les différents biais de confusion, seraient nécessaires pour affirmer ce résultat.

IMPACT OF AIR POLLUTION ON *IN VITRO* FERTILIZATION OUTCOMES AT THE UNIVERSITY HOSPITAL IN BORDEAUX: RETROSPECTIVE STUDY

ABSTRACT

Objective: Air pollution impact assessment on the *in vitro* fertilization outcomes at the University Hospital in Bordeaux

Methods: Retrospective study on the first and the second IVF attempts from 1st January 2013 to 31st December 2017. Creation of two groups: "good" and "poorer" results for clinical pregnancy rates per transfer, embryo freezing rates, fertilization rates and pick-up birth rates and of two groups: "pollution" and "no pollution" for the air quality index, PM10 and PM2.5. Our first investigation compares the average of pollutant in the groups "good" and "poorer" results and in our second investigation we calculate IVF success criteria rates in the groups "pollution" and "no pollution".

Results: 2489 attempts have been included. We have found a significant increase in PM10 concentration for the "poorer" results in the embryo freezing rate ($21,51 \pm 8,74$ vs $19,24 \pm 6,59$; $p=0,03$). There was a significant decrease in the embryo freezing rate for "pollution" in the air quality index (26% vs 37%; $p=0,01$).

Conclusion: This study has highlighted an adverse impact of air pollution on the embryo freezing rate which is indirectly related to embryonic morphology. Prospective studies, measuring precisely the inside and outside pollutant concentration in the ART laboratory and removing various confounding bias, would be necessary to conclude this outcome.

MOTS CLES: Pollution atmosphérique, Fécondation *in vitro*, congélation embryonnaire
