



**HAL**  
open science

# Étude épidémiologique des expositions reprotoxiques des couples infertiles au CPMA, à Marseille

Ségolène Prades

► **To cite this version:**

Ségolène Prades. Étude épidémiologique des expositions reprotoxiques des couples infertiles au CPMA, à Marseille. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02883754

**HAL Id: dumas-02883754**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02883754>**

Submitted on 29 Jun 2020

**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.

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES  
DE BIOLOGIE MÉDICALE

Soutenu le 26 juin 2020

Par Mme Ségolène PRADES

Née le 22 octobre 1990 à Saint-Etienne

Conformément aux dispositions du décret n°2003-76  
du 23 janvier 2003, tenant lieu de

THÈSE D'ARTICLE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

**Etude épidémiologique des expositions reprotoxiques des couples  
infertiles au CPMA, à Marseille**

----oOo----

**JURY :**

Président : Mme le Professeur Florence SABATIER

Membres : Mme le Professeur Jeanne PERRIN : Directrice de thèse

Mme le Professeur Florence BRETTELLE

Mme le Professeur Catherine GUILLEMAIN

Mme le Docteur en Science, Sage-femme, Claire SUNYACH

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Jean-Pierre REYNIER, M. Henri PORTUGAL
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT  
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE

M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

## A.H.U.

THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

## PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI  
M. Thierry AUGIER  
M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
M. Romaric LACROIX  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET  
M. Michel DE MEO  
Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

M. Maxime LOYENS

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –  
CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE ANALYTIQUE	M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Fanny MATHIAS

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD
PHARMACOCINETIQUE	Mme Nadège NEANT

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 22 février 2018



**A mon jury de thèse,**

**Madame le Professeur Florence Sabatier,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail, je vous en remercie chaleureusement. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Professeur Florence Bretelle,**

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Veuillez trouver ici, l'expression de mes sincères remerciements.

**Madame le Professeur Jeanne Perrin,**

Un immense merci Jeanne, de m'avoir permis de réaliser cette publication, en me proposant ce sujet, qui m'a captivé dès le début.

Je te remercie également de ton énergie au laboratoire d'AMP, toujours présente en toute circonstance. Enfin merci pour ton encadrement, ta bienveillance et ta patience.

**Madame le Professeur Catherine Guillemain,**

Merci de m'avoir permis de réaliser trois stages dans votre service, et ainsi de découvrir et d'aimer cette belle spécialité. J'espère encore travailler de nombreuses années à vos côtés pour continuer mon apprentissage, notamment au CECOS.

**Madame le Docteur en Science Claire Sunyach,**

Merci à toi pour ta gentillesse, et pour toutes ces longues après-midis à décortiquer les questionnaires. Merci pour ton implication dans la plateforme CREER, de m'avoir donné le gout à l'environnement en santé reproductive, et de m'avoir appris énormément dessus.

**Je tiens à remercier également :**

**Toute l'équipe du CPMA de l'hôpital de la Conception**, à Marseille, dont les secrétaires, Muriel, Alexia, Nathalie, Laeticia, toute l'équipe des techniciennes, Valérie, Irène, Marie-Jo, Anne, le CECOS, Michelle et Rachel toujours de bonne humeur, sans oublier Cathy, qui m'a appris toute la base technique en spermologie, merci pour ta rigueur et ton énergie débordante.

Merci aux biologistes : au Dr Flo Cristiani, pour ton franc-parler et tes crocs roses. Merci au Dr Jacquie Sañas, pour toutes ces consultations passées ensemble au CECOS. Merci au Dr Odile Lacroix, pour tes enseignements et ta gentillesse. Merci aux Dr Carole Deveze, pour tes conseils avisés, Dr Lila Chaib, pour les consultations azoo du mardi, au Dr Elodie Cas pour les consultations dans lesquels j'ai pu participer, au Dr Pauline Demailly et au Dr Marine Paci.

Merci aussi à l'équipe clinique des gynécologues et des sages-femmes du CPMA.

**Merci aussi à l'équipe de Montpellier** du CHU d'Arnaud de Villeneuve, aux techniciennes, Céline, MCA, Eugénie, Séverine, Agnès, Valérie pour toutes ces heures passées ensemble.

Merci à l'équipe des biologistes, Anna, pour ta gentillesse, Alice Ferrieres, pour ta tarte tatin, Alice FO, pour ton écoute, merci à toutes pour votre accueil.

Au Professeur Hamamah, merci de m'avoir permis de venir effectuer un stage dans votre service, riche en enseignements.

A ma famille, à mes amis, à Paul.

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs »**

## Table des matières

Liste des abréviations .....	3
Liste des tableaux .....	5
<b>Partie I : Environnement et fertilité humaine .....</b>	<b>6</b>
1) Introduction .....	6
2) Comment la notion de santé environnementale s'est posée en fertilité humaine .....	6
3) Analyse bibliographique des impacts des facteurs environnementaux sur la fertilité masculine et féminine .....	9
4) Impacts attendus sur la fertilité d'une correction des expositions reprotoxiques .....	14
5) Problématiques abordées dans notre travail.....	15
<b>Partie II : « In infertile patients, risk factors for environmental reprotoxic exposure are widespread, limited in number and modifiable » .....</b>	<b>15</b>
<b>Partie III : Analyse des liens entre expositions reprotoxiques et grossesses évolutives en AMP .....</b>	<b>43</b>
1) Objectif de l'étude.....	43
2) Matériels et méthodes .....	43
3) Résultats .....	45
4) Discussion et limites .....	49
<b>Partie IV : Perspectives et conclusion générale de l'étude .....</b>	<b>50</b>
1) Données concernant la précarité .....	50
2) Données concernant les expositions professionnelles .....	50

3) Données concernant les expositions environnementales du lieu d'habitation .....	51
4) Mutualisation des données dans la base de données nationale du réseau PREVENIR.....	51
5) Application pratique.....	52
Annexes .....	55
Références bibliographiques.....	67

## Liste des abréviations

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CECOS : Centre d'étude et de cryoconservation des œufs et du sperme

IIU : Insémination intra utérine

IAC : Insémination avec sperme du conjoint

IAD : Insémination avec sperme de donneur

FIV : Fécondation in vitro

FIV-D : Fécondation in vitro avec sperme de donneur

FIV-DO : Fécondation in vitro avec don d'ovocyte

FIV-ICSI : Fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde

FIV-ICSI-D : Fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde de donneur

FIV-ICSI-DO : Fécondation in vitro avec micro-injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde avec donneuse d'ovocyte

TEC : Transfert d'embryon congelé

AMH : Hormone anti-mullerienne

FSH : Hormone folliculo stimulante

CFA : Comptes des follicules antraux

ABM : Agence de la biomédecine

PNNS : Plan national de nutrition et santé

ESHRE : Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie

ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

FIGO : Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique

PE : Perturbateurs endocriniens

COV : Composés organiques volatiles

POP : polluants organiques persistants

PCB : polychlorobiphényles

HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques

IMC : Index de masse corporel

Plateforme PREVENIR : Plateforme Prévention Environnement Reproduction

Plateforme CREER : Plateforme Couple Reproduction Enfant Environnement et Risque

Centre ARTEMIS : Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Évaluation du niveau de preuve de l'impact reprotoxique des différentes expositions environnementales .....	14
Tableau 2 : Cycles de traitement d'AMP .....	46
Tableau 3 : Caractéristiques des deux sous-groupes de notre population .....	47
Tableau 4 : Etude de l'impact des facteurs reconnus reprotoxiques chez les femmes puis chez les hommes en AMP .....	48
Tableau 5 : Expositions reprotoxiques - risques - conseils d'éviction.....	54



## Partie I : Environnement et fertilité humaine

### 1) Introduction

Un nombre croissant de couples consultent en assistance médicale à la procréation (AMP) pour un désir de grossesse non satisfait. Le rapport de la Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) de février 2020 rapporte 1432 cycles par million d'habitants en Europe, soit l'équivalent d'un couple, en âge de procréer, sur sept recevant un traitement d'AMP. (1)

### 2) Comment la notion de santé environnementale s'est posée en fertilité humaine

Les paramètres de fertilité humaine (en particulier la concentration en spermatozoïdes) semblent diminuer depuis plusieurs décennies. L'origine de cette baisse n'est pas clairement définie, mais l'environnement joue certainement un rôle important (2–4).

Avant que la notion de santé environnementale s'applique à la fertilité, elle est apparue tout d'abord chez les femmes enceintes. En effet, les recherches sur l'environnement de la femme enceinte et l'enfant à naître ont commencé dans les années 1970, avec des études centrées principalement sur les effets du tabac et des expositions professionnelles. Elles se sont accrues dans les années 1990, avec l'apparition de biomarqueurs d'exposition, ayant un coût suffisamment faible, permettant de s'intéresser aux expositions chimiques. (5)

L'une des premières preuves de l'exposition du fœtus à un toxique a été le scandale du Distilbène®. Le diéthylstilbestrol, estrogène de synthèse non stéroïdien a été utilisé en France entre 1948 et 1977, sous deux spécialités : le Distilbène® et Stilboestrol-Borne®. Il a été prescrit aux femmes enceintes en prévention d'avortements spontanés, d'hémorragies gravidiques, et d'autres complications de grossesse. Ce médicament a été reconnu comme ayant un impact sur la 1<sup>ère</sup>, 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> génération (6).

Puis de nombreuses autres études ont objectivé les liens entre l'environnement comportemental (alcool, tabac, cannabis), domestique (chimiques et physique : plomb, PCB, tabagisme passif),

professionnel (agriculture, coiffure), de la femme enceinte et des répercussion négative sur l'enfant à naitre (7–13).

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de l'étude des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD), qui s'intéresse à l'évolution, de l'embryon, du fœtus et du nourrisson, sous l'influence constante de l'environnement dans lesquels ils se développent. L'expérimentation animale suggère que les expositions environnementales fœtales peuvent ne pas avoir de manifestation clinique durant la grossesse et rester silencieuses jusqu'à l'âge adulte. Un environnement maternel défavorable par un déséquilibre hormonal, du stress oxydant, des produits chimiques, des agents infectieux, peut entraîner des anomalies du placenta et des altérations épigénétiques. Ces modifications épigénétiques telles que la méthylation de l'ADN, l'acétylation des histones et les ARN non codants seraient impliquées dans l'altération de la santé ultérieure de la progéniture. Une vision plus large de la DOHaD conduit ainsi à l'existence d'un « héritage épigénétique », au travers des lignées germinales, qui se transmettrait de façon transgénérationnelles (14–16).

Le concept de la POHaD (Paternal origins of health and disease) porte, quant à lui, sur l'environnement paternel défavorable, pouvant atteindre la qualité des gamètes, l'ADN spermatique, et les marqueurs épigénétiques. Ceci entraînerait l'altération du développement du futur embryon et la santé à long terme de l'enfant (17,18).

Ces constatations épidémiologiques, expérimentales et de recherche clinique ont motivé plusieurs sociétés savantes ou tutelles de santé nationales et internationales à émettre des recommandations en santé reproductive :

- En 2013 a été publié un avis de comité sur les expositions toxiques et la santé reproductive par l'American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), en collaboration avec l'American Society for Reproductive Medicine, (ASRM). Ce comité explique que l'accumulation de données est suffisamment robuste sur les expositions de produits chimiques toxiques et les impacts néfastes sur la santé. L'ACOG et l'ASRM demandent que des mesures soient prises pour identifier et réduire les expositions aux agents chimiques toxiques chez les deux membres du couple infertile. (19)
- En 2014, la France avec l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), propose des recommandations visant à réduire chez les femmes enceintes l'exposition à cinq substances chimiques reprotoxiques :

- Classées reprotoxiques de catégorie 2 (selon le règlement européen dit CLP) :
  - le toluène : utilisé en tant que solvant
  - le n-hexane : utilisé comme solvant
  - le cis-CTAC : utilisé en tant que conservateur dans les produits cosmétiques et industriels
- Identifiées comme potentiellement perturbateurs endocriniens par la Commission européenne :
  - l'o-phénylphénol (OPP) : biocides utilisé en tant que désinfectant et conservateur
  - le methyl tert-butyl éther (MTBE) : utilisé en tant qu'additif dans l'essence essentiellement. (20)
- En 2016, c'est au tour de la Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique (FIGO), d'affirmer que les preuves d'un lien entre l'exposition à des substances chimiques toxiques et les effets délétères sur la santé reproductive sont suffisamment solides et que de plus, l'impact sanitaire et économique lié à ces substances se chiffre en milliards de dollars chaque année. La FIGO recommande aux professionnels de santé reproductive « de plaider en faveur des politiques de prévention des expositions aux produits chimiques toxiques, de travailler pour assurer une alimentation saine pour tous, intégrer la santé environnementale dans la pratique des soins et agir pour la justice environnementale », chez les femmes enceintes. (21)

La DOHaD et la POHaD montrent l'existence d'une continuité entre les expositions environnementales des parents et le développement in utéro jusqu'à l'âge adulte. Ce continuum apparait comme transgénérationnel : la mère (génération 0) impacte le fœtus (génération 1) ainsi que ces gamètes, et donc par conséquent affecte la descendance du fœtus (génération 2), via des modifications épigénétiques.

Considérant ce continuum et les recommandations des sociétés savantes, il paraît totalement justifié de s'intéresser à l'environnement des couples infertiles en AMP. La période pré-conceptionnelle constitue, en effet, une fenêtre critique pour les gamètes, la fusion de celles-ci, et le bon développement de l'embryon.

### 3) Analyse bibliographique des impacts des facteurs environnementaux sur la fertilité masculine et féminine

Dans la littérature, l'impact des facteurs environnementaux sur les couples infertiles est traité très souvent en étudiant les expositions individuellement. Chez les hommes, de nombreuses publications montrent un impact délétère de l'exposition à divers facteurs toxiques (professionnels ou non) sur les paramètres spermatiques (22–27). Chez les femmes, les articles étudient l'impact de ces expositions sur la réserve ovarienne, les variations hormonales, et le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne pour fécondation in vitro (FIV) (28–30).

L'identification et la hiérarchisation des facteurs environnementaux reprotoxiques ont été récemment décrites par Teyssere et coll (31). Nous nous sommes basés sur ces données pour réaliser une revue de la littérature à partir de la base de données PubMed, sans limite de date, sur les impacts de ces expositions environnementales reprotoxiques sur la fertilité masculine et féminine, ainsi que sur les paramètres d'AMP. En tenant compte du niveau de preuve des publications sélectionnées, cette analyse nous a permis de classer les expositions reprotoxiques en facteurs de risque reprotoxique « reconnu » ou « suspecté ». Ces catégories et les seuils de niveau d'exposition associés au risque ont été définies grâce à une recherche bibliographique présentée dans le tableau 1 (31). Pour définir ces niveaux de preuve, nous nous sommes inspirés des données de Sackett et du Centre Cochrane Français (Sackett, 2000 ; Définir le meilleur type d'étude - Centre Cochrane Français 2016). Les méta-analyses et les essais contrôlés randomisés à forte puissance statistique ont ainsi constitué un niveau élevé de preuve scientifique (A). Les essais contrôlés randomisés à faible puissance statistique, les études comparatives prospectives et les études de cohortes ont fourni un assez bon niveau de preuve (B). Les études cas-témoins et les études rétrospectives ont constitué un faible niveau de preuve (C). Enfin, les séries de cas et les études sur les animaux constituent un niveau de preuve très faible (D). Les facteurs reprotoxiques ont été considérés comme "reconnus" pour les niveaux de preuve A et B principalement, "suspectés" pour les niveaux de preuve C et D principalement.

Exposition	Impacts décrits	Evaluation de l'exposition			Ref	Impact factor	Niveau de preuve
		Questionnaire	Biomarqueurs	Seuils			
<b>Facteurs de risque reconnus reprotoxique</b>							
<b>Alcool</b>	Fécondabilité réduite chez la femme	FFQ*	-	1 verre / jour : 7verres /semaine	(32)	4.525	A
	Chez l'homme diminution du taux de fécondation en ICSI	FFQ	-	-	(33)	5.411	B
	Chez la femme : diminution du nombre d'ovocyte récupéré en FIV, augmentation échec tentative et taux FC Chez l'homme : augmentation du taux d'échec et taux de naissance vivantes	FFQ	-	-	(34)	5.411	B
<b>Tabac</b>	Fécondabilité plus faible des femmes	+	-	>10 cigarettes / jour	(35)	5.506	B
	Pas de différence sur les paramètres spermatiques	+	-	<10 cigarettes /jour	(36)	5.506	C
	Altération paramètres spermatiques	+	-	>10 cigarettes / jour	(37)	1.17	C
<b>Cannabis</b>	Chez la femme en FIV : tendance à une diminution du taux de grossesse et naissance vivante et augmentation FC	+	cotinine urinaire et CO air expiré	-	(38)	0.68	B
	Altération paramètres spermatiques	+	-	oui/non	(39)	3.43	B
	Le système endocannabinoïde et reproducteur féminin sont liés : fertilité réduite, GEU, avortement spontané	+	-	oui/non	(40)	1.206	B
<b>Tabagisme passif</b>	Diminution du taux d'implantation et du taux de grossesse par transfert d'embryon, en FIV	+	-	oui/non	(41)	5.506	C
	Diminution du taux d'implantation et probabilité réduite de naissance vivante en FIV	+	cotinine dans le liquide folliculaire	-	(42)	5.506	B
<b>Expositions professionnelles</b>	Pour les hommes et les femmes : expositions au plomb, pesticides, solvants :	+	-	oui/non	(43)		B

Exposition	Impacts décrits	Evaluation de l'exposition			Ref	Impact factor	Niveau de preuve
		Questionnaire	Biomarqueurs	Seuils			
(chimique, chaleur)	augmentation du délai nécessaire à concevoir Pour les femmes avec exposition aux pesticides : augmentation du délai nécessaire à concevoir	+	organophosphates and urinary pyrethroids concentration	-	(44)	8.05	B
	Altération du sperme avec les solvants, la fumées, HAP, chaleur. Pesticides et ciment : tendance	+	-	oui/non	(45)	3.14	B
	Altération du sperme avec chaleur	-	-	dans un bain à 43°C 10 fois, pendant 30 minutes: 10 jours consécutifs	(25)	3.259	B
	Altération du sperme avec les solvants	+	-	oui/non	(46)	3.965	C
	Augmentation du délai à concevoir des femmes avec les solvants	+	-	oui/non	(47)	3.965	C
	Altération du sperme et solvants	-	concentration urinaire et air expiré: 2-ME,2-EE, PCE...	-	(48)	1.355	A
Travail de nuit	Altération de la fonction de reproduction des hommes et des femmes avec les métaux lourds, les solvants organiques, les pesticides	-	niveau de pb dans le plasma seminal	-	(4)	3.556	B
	Risque accru de ménopause précoce	+	-	plus de 20 mois de travail de nuit rotatif au cours des 2 années précédentes	(49)	5.506	B

Exposition	Impacts décrits	Evaluation de l'exposition			Ref	Impact factor	Niveau de preuve
		Questionnaire	Biomarqueurs	Seuils			
	Plus de cycles irréguliers	+	-	20 mois de travail par roulement	(50)	4.719	C
	Moins d'ovocytes matures récupérés en FIV	+	-	oui/non	(29)	3.965	B
	Altérations des paramètres spermatiques avec une [5HIIA] élevé	-	5HIIA : metabolite de la sérotonine	-	(51)	2.589	B
<b>Bricolage</b>	Taux de 5HIIA plus élevé chez les hommes qui travaillent de nuit						
	Peintures et solvants avec concentration en bisphénol S	+	bisphenol S urinaire	<24h	(52)	7.943	C
<b>IMC</b>	Altération des paramètres du sperme	-	-	IMC>25 et IMC>30	(27)	12.87	A
	Chez l'homme : diminution du taux de grossesse clinique et du taux de naissance vivante en FIV	-	-	IMC>30	(53)	2.930	A
	Chez la femme : Diminution du taux de grossesses cliniques et le taux de naissances vivantes et augmentation des FCS	-	-	IMC>25 et IMC>30	(54)	2.930	A
	Chez la femme : Diminution du taux de naissances vivantes après FIV	-	-	IMC>30	(55)	12.87	A
<b>Facteurs de risque suspectés reprotoxique</b>							
<b>E-cigarette</b>	Contient des COV (composés organiques volatils), mais composition mal connue	-	-	-	(56)	1.69	D
		-	-	-	(57)	3.621	D
<b>Chicha</b>	Contient des COV, des phénols, des métaux lourds	-	-	-	(58)	5.98	D
<b>Alimentaire</b>	Aliments emballés dans du plastique et quantité de phtalate urinaire	FFQ	-	Consommation < 3jours	(59)	1.917	B
	Taux de pesticides sur les fruits et légumes avec altération des paramètres spermatique	FFQ	-	oui/non	(60)	5.506	B
	Taux de faible de pesticide sur les fruits et légumes est positivement liée à la	FFQ	-	oui/non	(61)	4.145	C

Exposition	Impacts décrits	Evaluation de l'exposition			Ref	Impact factor	Niveau de preuve
		Questionnaire	Biomarqueurs	Seuils			
Eau en bouteille plastique	concentration en spermatozoïdes						
	Tendance à une diminution du taux de succès en FIV chez les femmes exposées au bisphénol	FFQ	bisphenol urinaire	-	(62)	7.943	B
	Altération possible de la qualité des blastocystes	+	phtalate urinaire	-	(63)	4.527	B
Boîtes de conserve	Migration du phtalate des contenants en plastique	-	-	-	(64)	3.67	B
	Concentration en phtalate et condition de stockage	-	-	oui/non	(65)	2.773	C
Aliments réchauffés au micro-ondes dans une boîte en plastique	Concentration urinaire en bisphénol A	FFQ	bisphenol	<24h	(66)	2.76	A
Eau en bouteille plastique	Modèle in vitro, migration de bisphénol d'un contenant en plastique vers l'eau qu'il contient	-	-	-	(67)	4.916	C
Caféine	Libération de bisphénol A et S dans des contenants en plastique	-	-	-	(68)	1.247	D
	Contenants en plastique et bisphénols	-	-	-	(69)	8.05	D
Aliments hyperlipidique		-	-	200 mg/jour de caféine	(70)	4.982	
	Une consommation plus importante de caféine chez l'homme est associée à moins de naissance vivante en AMP	FFQ	-	consommat ion > 272 mg/jour	(71)	3.106	B
Consommation de poisson	Chez la souris obèse, l'activité physique diminue son poids et amélioration (mais pas totale) des dommages ovocytaires	-	-	-	(72)	2.930	D
		-	-	2 portions / semaine dont 1 poisson gras et limiter à 2x/mois la	(74, 75)	-	-



Exposition	Impacts décrits	Evaluation de l'exposition			Ref	Impact factor	Niveau de preuve
		Questionnaire	Biomarqueurs	Seuils			
Fruit et légumes Produits cosmétiques	-	-	-	consommation de poisson d'eau douce 400-500 g/jour	(75)	-	
	Parabène and phtalate	+	parabène et phthalate urinaire	Utilisation dans les dernières 24h	(76)	B	
	Parabène and phtalate	+	parabène et phthalate urinaire	Utilisation dans les 6h	(77)	B	

\*: FFQ : questionnaire de fréquence alimentaire

Niveau de preuve selon les données de Sackett et Cochrane Français (Sackett, 2000 ; Définir le meilleur type d'étude/ Centre Cochrane Français 2016) : A : haut niveau de preuve, B : assez bon niveau de preuve, C : faible niveau de preuve, D : Niveau de preuve très faible.

**Tableau 1 : Évaluation du niveau de preuve de l'impact reprotoxique des différentes expositions environnementales**

#### 4) Impacts attendus sur la fertilité d'une correction des expositions reprotoxiques

De rares publications montrent une augmentation du taux de grossesse en AMP avec une correction de certains facteurs de risques. Par exemple, une activité physique régulière pratiquée avant un cycle d'AMP est significativement associée à l'amélioration des taux de succès en AMP, chez les patientes obèses infertiles, indépendamment de la perte de poids (78) ; un arrêt du tabagisme en AMP, chez l'homme, diminue le taux d'échec de 4% par année de sevrage (79), et chez la femme il y a une tendance à de meilleur taux de grossesse (80).

Notre hypothèse est que la réduction de l'essentiel des expositions reprotoxiques pourrait améliorer non seulement les résultats en AMP, mais aussi la fertilité spontanée, le déroulement de la grossesse et la santé future de l'enfant. Un essai randomisé est actuellement en cours, proposant une application mobile avec un suivi personnalisé des expositions environnementales (alimentation, activité physique, qualité de vie) des patients infertiles (81).

## 5) Problématiques abordées dans notre travail

La réduction de l'essentiel des expositions reprotoxiques des couples infertiles se heurte en pratique à une difficulté majeure : les expositions des hommes et des femmes infertiles aux facteurs reprotoxiques ne sont pas connues. Il est donc difficile de réduire leurs expositions. De plus, notre équipe a montré précédemment que la majorité des patients infertiles n'ont pas conscience de leurs expositions et les sous-estiment (82,83) : cette problématique est traitée dans le travail soumis pour publication et présentée dans la Partie II de ce manuscrit.

Notre travail ayant récolté les expositions environnementales reprotoxiques dans une large population de patients infertiles, nous avons souhaité explorer les liens éventuels entre l'existence d'expositions reprotoxiques et les chances de grossesse évolutive en AMP. Cette problématique fait l'objet de l'étude présentée dans la Partie III de ce manuscrit.

**Partie II : « In infertile patients, risk factors for environmental reprotoxic exposure are widespread, limited in number and modifiable »**

## Fertility and Sterility

**In infertile patients, risk factors for environmental reprotoxic exposure are widespread, limited in number and modifiable.**

--Manuscript Draft--

<b>Manuscript Number:</b>	
<b>Article Type:</b>	Clinical Article (Misc.)
<b>Keywords:</b>	Environmental exposure; occupational exposure; infertility; assisted reproductive technique.
<b>Corresponding Author:</b>	Jeanne Elodie Perrin, Full Professor, M.D., Ph.D. Aix-Marseille Universite Marseille, FRANCE
<b>First Author:</b>	Sékolène Prades
<b>Order of Authors:</b>	Sékolène Prades Claire Sunyach Blandine Courbiere Catherine Metzler-Guillemain Florence Bretelle Irène Sari-Minodier Jeanne Elodie Perrin, Full Professor, M.D., Ph.D.
<b>Abstract:</b>	<p><b>Background:</b> Numerous studies have reported the deleterious effects of environmental reprotoxic exposures on male or female fertility; nevertheless, the screening of reprotoxic exposures remains little realized in current practice.</p> <p><b>Objective:</b> To identify self-reported behavioral, domestic, environmental and occupational reprotoxic risk factors (RRF) in infertile patients.</p> <p><b>Design:</b> Prospective monocentric study.</p> <p><b>Patients and settings:</b> Women and men visiting the fertility unit of a University hospital for assisted reproductive technology (ART) treatment.</p> <p><b>Intervention:</b> Patients completed a self-questionnaire to collect information about i) the various types of reprotoxic exposures, and ii) frequency and intensity of exposures (qualitative and semi-quantitative approach).</p> <p><b>Main outcome measures:</b> The RRF identified in patients were classified into two categories: "recognized" and "suspected", defined through a literature search.</p> <p><b>Results:</b> From 1090 infertile patients seen in consultation for ART treatment, we included 810. The results show that 95.8% of women and 97% of men report a recognized or suspected RRF. The number of RRF by patient is mostly between 1 and 3. The main self-reported RRF in men are from exposure to solvents, heat, psychoactive substances and a BMI&gt;25; in women, from exposure to poor indoor air quality, psychoactive substances and BMI&gt;25.</p> <p><b>Conclusions:</b> Almost all infertile patients are exposed to at least one recognized or suspected RRF. Our results suggest that if the individual screening of each infertile patient's RRF was done before ART treatment, most patients could act on a limited number of modifiable RRF, in the aim of increasing their chances of natural pregnancy and improving ART outcomes.</p>
<b>Opposed Reviewers:</b>	

**Title:** In infertile patients, risk factors for environmental reprotoxic exposure are widespread, limited in number and modifiable

**Authors:** S Prades (1), C Sunyach (2), B Courbiere (1,2,4), C Metzler-Guillemain (1,5), F Bretelle (2,4), I Sari-Minodier (2,3,4), J Perrin (1,2,4)

**Affiliations:**

1) Centre Clinico-Biologique d'AMP-CECOS, AP-HM La Conception University Hospital, Marseille, France 2) Plateforme CREER, AP-HM La Timone University Hospital, Marseille, France 3) Service de Médecine et Santé au Travail, AP-HM La Timone University Hospital, Marseille, France 4) Aix Marseille Univ, Avignon Université, CNRS, IRD, IMBE, Marseille, France 5) Aix Marseille Univ, Inserm, MMG, U1251, Marseille Medical Genetics, 13385 Marseille, France

**Corresponding author**

Pr Jeanne Perrin MD, PhD

Laboratory of Reproductive Biology – CECOS, University Hospital La Conception, 147 bd Baille, 13005 Marseille, France

**Capsule:** In 810 infertile patients, almost all were exposed to a recognized or suspected reprotoxic risk factor (mainly dietary, occupational, psychoactive substances exposure or overweight), most of which are modifiable.

## **Abstract:**

**Background:** Numerous studies have reported the deleterious effects of environmental reprotoxic exposures on male or female fertility; nevertheless, the screening of reprotoxic exposures remains little realized in current practice.

**Objective:** To identify self-reported behavioral, domestic, environmental and occupational reprotoxic risk factors (RRF) in infertile patients.

**Design:** Prospective monocentric study.

**Patients and settings:** Women and men visiting the fertility unit of a University hospital for assisted reproductive technology (ART) treatment.

**Intervention:** Patients completed a self-questionnaire to collect information about i) the various types of reprotoxic exposures, and ii) frequency and intensity of exposures (qualitative and semi-quantitative approach).

**Main outcome measures:** The RRF identified in patients were classified into two categories: "recognized" and "suspected", defined through a literature search.

**Results:** From 1090 infertile patients seen in consultation for ART treatment, we included 810. The results show that 95.8% of women and 97% of men report a recognized or suspected RRF. The number of RRF by patient is mostly between 1 and 3. The main self-reported RRF in men are from exposure to solvents, heat, psychoactive substances and a BMI>25; in women, from exposure to poor indoor air quality, psychoactive substances and BMI>25.

**Conclusions:** Almost all infertile patients are exposed to at least one recognized or suspected RRF. Our results suggest that if the individual screening of each infertile patient's RRF was done before ART treatment, most patients could act on a limited number of modifiable RRF, in the aim of increasing their chances of natural pregnancy and improving ART outcomes.

**Key words:** Environmental exposure, occupational exposure, infertility, assisted reproductive technique.

## **Introduction**

In recent years, numerous studies have reported the deleterious effects of occupational, behavioral or environmental reprotoxic exposures on male or female fertility, development and pregnancy outcomes (1-4). These studies most often focus on the impact of a limited number of reprotoxic risk factors (BMI, dietary habits, tobacco and alcohol consumption) or a limited number of chemical or physical reprotoxic exposures: phthalates, occupational exposures, and pesticides (5-9).

Despite the call of several reproductive health professional societies and public health agencies for taking environmental health into account in women of childbearing age (10-12), this approach remains little realized in current practice (13-15). This is in part because the objective assessment of individual exposure to chemical factors requires biomarker assays. In current practice, the assaying of a large number of biomarkers is made difficult by the cost, multiplicity of molecules to be assayed (molecular families, numerous metabolites), pharmacokinetics, and technical constraints (quality and number of samples, storage, extraction and detection methods). Another factor limiting the implementation of the search for environmental reprotoxic exposures is the lack of knowledge of health professionals in this field, the lack of time available during consultations. As a result, apart from lead dosage and psychoactive substances, neither biological nor interviewing inquiries are undertaken during medical visit. In addition professional often lack correspondents to whom to refer patients in the event of evidence of exposure (13-15).

To our knowledge, no studies have described domestic, environmental and occupational reprotoxic exposures in infertile patients; however, it is known that the sources of reprotoxic exposures are multiple and vary in origin (16-18). It is therefore currently difficult to assess the nature and number of corrective measures that would be implemented if the treatment pathway for infertile patients truly addressed reducing reprotoxic exposures to make assisted reproductive technology (ART) as successful as possible.

The objective of our study was therefore to identify the nature and number of risk factors for reprotoxic environmental exposure in a population of infertile men and women receiving ART treatment. The patients' environment was defined as their behavioral, domestic, environmental, and occupational exposures. Placing ourselves in a realistic routine care setting, we assessed the risk factors for exposure to recognized or suspected reprotoxic environmental factors in

these couples, using a broad screening self-questionnaire, thus, on a declarative qualitative and semi-quantitative basis.

## **Materials and methods**

### **Study design**

We conducted a prospective, monocentric study between June 2018 and February 2020 at the ART Clinical-Biological Centre of La Conception University Hospital of Marseille, France.

### **Study population**

We included in our study all patients that were in consultation before receiving ART treatment. The inclusion criteria were as follows: patients with a good understanding of the written French language who completed the questionnaire and gave their signed written consent for treatment and analysis of the anonymized data. The exclusion criteria were patients who were not fluent in the language, did not complete the questionnaire, or refused to have their data analyzed.

### **Questionnaire**

We used the screening questionnaires used in routine care in our infertility center for all patients receiving ART treatment. These questionnaires are routinely analyzed by the CREER (Couple, Reproduction, Child, Environment and Risks) platform and were built by the network of French environmental health prevention platforms dedicated to reproduction (5), based on modified and published work and questionnaires (9,19,20). They collect information about the various type of reprotoxic exposures, and also frequency and intensity of exposures: a qualitative and a semi-quantitative approach is used. The data from the responses to the questions were coded and entered into an Excel table (Microsoft, Redmond, WA, USA) after anonymization.

The complete questionnaire (male and female) is presented in Sup material 1. The questionnaire is organized into 4 parts: medical information, employment, home, and lifestyle:

- Clinical-biological medical data were extracted from the computerized medical records of patients: duration of infertility, type of infertility, ART treatment, BMI, ovarian reserve (Bologna criteria, 2011), tubal permeability, state of the uterus, endometriosis, sperm parameters (2010 WHO values, with modified classification for David's spermocytograms), and urogenital history.

- Educational attainment, occupations in the last three months, occupations practiced for at least six months (coded with ISCO 08) (82), working conditions and occupational exposures.
- Dwelling: most recent dwelling district (last three months), date of entry into this dwelling, year of construction, type, proximity (less than 1 km) to an industrial plant, a farm or a traffic route.
- Psychoactive and related substances: reported exposures to psychoactive and related substances, including alcohol, tobacco, cannabis, electronic cigarettes, shisha, other drugs and anabolic drugs, passive smoking.
- Domestic exposures: food, use of household and related products, cosmetics, do-it-yourself products, plant and animal care.

The reprotoxic risk factors identified have been classified into two categories: "recognized" and "suspected" reprotoxic risk factors. These categories and the exposure level thresholds associated with the risk were defined through a literature search presented in Sup material 2. Identification and prioritization of environmental reprotoxic factors has been published elsewhere (20). To define these levels of evidence, we drew on data from Sackett and the Centre Cochrane Français (Sackett, 2000; Defining the best type of study - Centre Cochrane Français 2016). Meta-analyses and randomized controlled trials with high statistical power thus constituted a high level of scientific evidence (A). Randomized controlled trials with low statistical power, prospective comparative studies and cohort studies provided a fairly good level of evidence (B). Case-control studies and retrospective studies constituted a low level of evidence (C). Finally, case series and studies in animals constituted a very low level of evidence (D). Reprotoxic factors were considered "recognized" with mostly grade A and B evidence and "suspected" with mostly grade C and D evidence.

## **Ethics**

The Ethics Committee of the University of Aix Marseille issued a favorable opinion (N° 2018-13-06-004), and the analysis of the data complied with the APHM (Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille) General Regulation on Data Protection (N° 2020-27).



## **Results**

During the inclusion period, we received 545 couples in consultation, and 405 were included in this study (810 patients). The remaining patients were excluded either because they had not mastered the language or because one or both members of the couple refused to give their consent for data analysis.

### **Population characteristics**

The characteristics of our population are presented in table 1. The average duration of infertility was 3.5 years ( $\pm$  2.4 years); 58% of women had never been pregnant; and 78.7% of the men had no children. Among the 405 couples included, 61.5% had undergone at least one ART treatment: in total 93 IUI, 158 conventional IVF, 142 IVF-ICSI and 27 frozen embryo transfer were performed, leading to 32.7% clinical pregnancy by embryo transfer. The other couples were either waiting to start ART treatment (35.5%) or had stopped ART treatment (3%) (1 separation from the couple, 6 spontaneous pregnancies, 5 personal causes).

### **Almost all women and men presented recognized risk factors of reprotoxic exposure, mostly in limited number**

The recognized or suspected reprotoxic risk factors reported by patients are presented in Tables 1 (BMI) and 2; they affected more than 95% of women and men. Recognized reprotoxic factors considered were behavioural: alcohol, tobacco, cannabis, passive smoking, and occupational: exposure to pesticides, solvents, smoke, polycyclic aromatic hydrocarbons, heavy metal, lead and night work. For suspected reprotoxic risk factor we considered e-cigarette and hookah smoking, some food ingredient and packaging, microwave processing in plastic containers, organic diet and hygiene and beauty routine products as detailed in Supplementary materials 2 and 3. The categories of risk factors for reprotoxic exposure most represented in our population were dietary exposures (86% of men and women had at least one recognized or suspected risk factor in this category), male occupational exposures (63% of men), overweight (52% of men and 40% of women) and psychoactive substances (38% of men and women).

The risk factor for reprotoxic exposure related to the occupational handling of chemical agents concerned 27.3% of patients, more men than women (30.8% vs. 23.7%). The five recognized or suspected risk factors in men resulting from occupational exposure are cleaning products

(37.2%); paints, dyes and inks (24%); solvents (17.6%); cement (16%); and petroleum products/fuels at the same level as welding smoke (12%). The three recognized or suspected risk factors for women resulting from occupational exposure are handling cleaning products (64.6%); research, laboratory, physics, chemistry (excluding industry), hairdressing (31.2%) and solvents (2.1%).

The majority of patients (65%) reported one, two or three risk factors for reprotoxic exposure. The distribution of the number of self-reported recognized risk factors for reprotoxic exposure is shown in Figure 1.

### **Nature of self-reported recognized risk factors of reprotoxic exposure**

The distribution of the nature of self-reported recognized risk factors for reprotoxic exposure is shown in Figure 2. The main reprotoxic risk factors in males were exposure to solvents, heat, psychoactive and associated substances, and a BMI>25. The main reprotoxic risk factors in females were exposure to poor indoor air quality, volatile organic compounds (VOCs), psychoactive and related substances, and a BMI>25. These reprotoxic risk factors appear to be modifiable.

### **Housing**

In our population, 74% had been living for more than three months in an apartment and 25.5% in a house. Nine percent declared that they were living in a home built before 1949 (risk of exposure to lead from paints and drinking water pipes). A total of 13.3% declared that they lived less than 1 km from a source of exhaust fumes (motorway, railway station), 10.8% less than 1 km from an active industry and 4.2% less than 1 km from a farm.

## **Discussion**

To our knowledge, our study is the first to report a description of all risk factors for environmental exposure to reprotoxic factors in a population of infertile patients receiving ART treatment. We showed that 95.8% of women, 97% of men and 93% of couples report a recognized or suspected risk factor for reprotoxic exposure. A limited number of risk factors were recorded in the majority of patients (one, two or three risk factors in 65% of patients). Men are more often exposed than women to occupational risk factors such as solvents and ambient heat, and women are more often exposed than men to poor indoor air quality and

VOCs. We note that the majority of the risk factors for reprotoxic exposure found are modifiable, specifically dietary, occupational, overweight and psychoactive substance exposures.

### **Population characteristics are representative of infertile population receiving ART treatment**

Importantly, our population is globally representative of infertile couples receiving ART treatment in France and in industrialized countries. The age, BMI and level of education are similar to those found in the literature on patients receiving ART treatment, according to the French Biomedicine Agency (Agence de la Biomédecine, ABM) in 2016, the French National Institute of Statistics (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques, INSEE) in 2017 and French and American studies (mean ages for women and men, respectively 32.9 years vs 34.7-34.9 years and 36.3 years vs 36.6-37.5 years) (21,22). The BMI of the women and men in our study (40.5% and 52.6% overweight or obese) is in agreement with the data on the general French population from Santé Publique France (40.8% and 46% of the same age group) and is equivalent to that for other infertile populations (mean BMI: 24.6 vs 24.7 for women and 27.5 vs 26.2 kg/m<sup>2</sup> for men) (21,23). The distribution of infertility etiologies of patients in our study shows a moderate underrepresentation of female causes (21.9%) in favor of mixed causes (37.5%) compared to the national data of the ABM in 2010 and the French National Institute of Health and Medical Research (INSERM) (30% female, 30% male, 20-30% mixed and 10-20% idiopathic) (24,25).

### **Almost half of the population smokes or is overweight**

A few publications on infertile patients and their environment exist. For psychoactive and associated substances, tobacco and cannabis use has been found to be higher in men than in women (21,22), which is confirmed by the data from our study. The risk factors related to tobacco exposure in our infertile population are higher than (21,26) or similar to those in previously published studies (29.7% of men smoke more than 10 cigarettes per day vs. 26.2% in our study) (2). Cannabis consumption is equivalent to that observed in other infertile patients (26-28). For alcohol consumption, Santé Publique France defined a new benchmark in 2017: not to consume more than ten standard glasses per week, not more than two standard glasses per day and to have days in the week without alcohol consumption (29). Additionally, the men and women in our center consume much less alcohol than those in other studies (7.2% vs. 47% of men consumed >10 drinks/week) (26,27). This difference could be explained by the different

recruitment design: in Povey and al. study (27), infertile men were recruited during their first visit to an andrology laboratory for semen analysis, while in our study, men were recruited during the consultation just before starting ART treatment, which means that they had more consultations and possibly received advices from fertility staff about their lifestyle. Our female population consumed as much caffeine as another population of infertile women before receiving ART treatment (35% vs 34.7%) (26). In total, almost half of our population smoked or was overweight. Paradoxically, tobacco and weight are perceived by infertile couples as the most important factors influencing fertility (81), while environmental factors (domestic exposures, excluding diet, psychoactive substances and weight) are considered the least important.

### **Some housing-related and occupational risk factors of reprotoxic exposure are associated with regional specificities**

Since our team works in close collaboration with the ARTEMIS platform for the management of reprotoxic risk (19,20), the questionnaire we use is similar and allows us to highlight differences in the risk factors for reprotoxic exposures in our populations. In the recent study published by Delva et al. (19), 35.3% of their population lives near an agricultural area, compared to 4.2% in our study. In our study, the main housing-related exposures are proximity to sources of exhaust gases (13.3%) or proximity to industrial areas (10.8%). These differences can be explained by regional specificities: the ARTEMIS center is in the heart of a wine-producing region (Bordeaux); our center (Marseille) is at the crossroads of a road axis that brings traffic from the northeastern and western areas of Southern Europe and is close to one of the largest petrochemical facilities in France. Similarly, the importance of risk factors related to male occupational exposure is comparable at both centers: (61.5% of men exposed in Bordeaux vs. 62.9% in our center), but the sources of exposure differ: the authors describe in Bordeaux a majority of exposures to pesticides (14.3%), solvents (14.3%), and metals (8.8%), whereas at our center, the majority of exposures came from cleaning products (37.2%), paints, dyes and inks (24%) and solvents (17.6%) and a minority from pesticides (1%).

### **Limitations and strengths**

One limitation of our study is the collection of data via a self-administered questionnaire, which makes it possible to estimate the risk factors for reprotoxic exposures but not to detect them in a measurable way, for example, through the use of exposure biomarkers. It is possible that self-reported risk factors of reprotoxic exposure could not be associated to real exposure. However,

we show that our approach can be included in the routine care pathway of patients receiving ART treatment, to further investigate the causes of infertility and to implement preventive measures if necessary.

To our knowledge, our study is the only one to use such a large screening questionnaire on a large number of infertile patients, and the first to identify risk factors for behavioral, domestic, environmental and occupational exposure. Finally, our work proposes a classification of recognized and suspected reprotoxic risk factors.

### **Perspective**

Some publications show an increase in ART pregnancy rates with correction for some risk factors (30-32). Our results show that the most common reprotoxic risk factors are in different categories: BMI, psychoactive and associated substances, and occupational exposures. To optimize the environmental conditions for the care of infertile patients receiving ART treatment, the intervention of a multidisciplinary team of occupational physicians, addiction specialists, and dieticians would allow us to propose a form of personalized medicine. This approach is being developed in routine care within a French national network of platforms for the prevention of national reprotoxic risk, which aims to integrate environmental health into treatment for patients receiving ART treatment (19,20) and pregnant women.

### **Conclusion**

The main results of this study show that 93.3% of couples receiving ART treatment, 97% of men and 95.8% of women are exposed to at least one risk factor that is recognized or suspected of reprotoxicity. The most common risk factors can be modified by a change in behavior. Our results suggest that if the individual screening of each infertile patient's risk factors of reprotoxic exposure was done before ART treatment, most patients could be aware of and act on a limited number of modifiable factors. The effectiveness of reducing these exposures on ART outcome still requires more interventional clinical studies using biomarkers of exposure. Nevertheless, as claimed by several international reproductive health professional societies, the desired goal is not only to improve ART treatment outcomes, but also the chances of spontaneous pregnancy, the course of the pregnancy, the health of the child and the family.

## Acknowledgements

This study is part of the Investissements d’Avenir program controlled by the National Research Agency (*Projet CREER A\*MIDEX; n° ANR-11-IDEX-0001-02*). CS is supported by ARS PACA (Regional Agency for Health, Provence-Alpes-Cote d’Azur C2017-000265) and Region Sud Provence-Alpes-Cote d’Azur (C2017-1348) through funding of the Plateforme CREER (Couple reproduction Enfant Environnement et risque).

## References

1. Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. [Environment and lifestyle: Impacts on male fertility?]. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 01 2018;46(1):47-56.
2. Jurewicz J, Radwan M, Merecz-Kot D, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, et al. Occupational, life stress and family functioning: does it affect semen quality? *Ann Hum Biol*. 06 2014;41(3):220-8.
3. Ma Y, He X, Qi K, Wang T, Qi Y, Cui L, et al. Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J Environ Sci China*. 03 2019;77:210-7.
4. Heger A, Sator M, Walch K, Pietrowski D. Smoking Decreases Endometrial Thickness in IVF/ICSI Patients. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 01 2018;78(1):78-82.
5. Gormack AA, Peek JC, Derraik JGB, Gluckman PD, Young NL, Cutfield WS. Many women undergoing fertility treatment make poor lifestyle choices that may affect treatment outcome. *Hum Reprod Oxf Engl*. 07 2015;30(7):1617-24.
6. Alur S, Wang H, Hoeger K, Swan SH, Sathyanarayana S, Redmon BJ, et al. Urinary phthalate metabolite concentrations in relation to history of infertility and use of assisted reproductive technology. *Fertil Steril*. 11 2015;104(5):1227-35.
7. Mustieles V, Zhang Y, Yland J, Braun JM, Williams PL, Wylie BJ, et al. Maternal and paternal preconception exposure to phenols and preterm birth. *Environ Int*. 04 2020;137:105523.
8. Eisenberg ML, Chen Z, Ye A, Buck Louis GM. Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. 05 2015;103(5):1271-7.
9. De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl*. 10 2009;30(5):566-79.
10. Committee Opinion No. 575: Exposure to Toxic Environmental Agents. *Obstet Gynecol*. 10 2013;122(4):931-5.
11. Anses : recommandations en vue de réduire l’exposition à cinq substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l’alimentation, de l’environnement et du travail [Internet]. [accessed 05.19.2020]. Available from:

<https://www.anses.fr/fr/content/lances-publie-ses-recommandations-en-vue-de-r%C3%A9duire-lexposition-%C3%A0-cinq-substances>

12. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN Jr, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynaecol Obstet.* 12 2015 ;131(3):219-25.
13. Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, et al. Counseling patients on preventing prenatal environmental exposures--a mixed-methods study of obstetricians. *PLoS One.* 2014;9(6):e98771.
14. Sunyach C, Antonelli B, Tardieu S, Marcot M, Perrin J, Bretelle F. Environmental Health in Perinatal and Early Childhood: Awareness, Representation, Knowledge and Practice of Southern France Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health.* 15 2018;15(10).
15. Marie C, Lémery D, Vendittelli F, Sauvant-Rochat M-P. Perception of Environmental Risks and Health Promotion Attitudes of French Perinatal Health Professionals. *Int J Environ Res Public Health.* 18 2016;13(12).
16. Havet N, Penot A, Morelle M, Perrier L, Charbotel B, Fervers B. Varied exposure to carcinogenic, mutagenic, and reprotoxic (CMR) chemicals in occupational settings in France. *Int Arch Occup Environ Health.* 02 2017;90(2):227-41.
17. Pelletier M, Glorennec P, Mandin C, Le Bot B, Ramalho O, Mercier F, et al. Chemical-by-chemical and cumulative risk assessment of residential indoor exposure to semivolatile organic compounds in France. *Environ Int.* 2018;117:22-32.
18. McCue K, DeNicola N. Environmental Exposures in Reproductive Health. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 09 2019;46(3):455-68.
19. Delva F, Manangama G, Brochard P, Teysseire R, Sentilhes L. The ARTEMIS Center: An Environmental Health Prevention Platform Dedicated to Reproduction. *Int J Environ Res Public Health.* 21 2020;17(3).
20. Teysseire R, Brochard P, Sentilhes L, Delva F. Identification and Prioritization of Environmental Reproductive Hazards: A First Step in Establishing Environmental Perinatal Care. *Int J Environ Res Public Health.* 28 2019;16(3).
21. Messerlian C, Williams PL, Ford JB, Chavarro JE, Mínguez-Alarcón L, Dadd R, et al. The Environment and Reproductive Health (EARTH) Study: A Prospective Preconception Cohort. *Hum Reprod Open.* 02 2018;2018(2).
22. Alvarez S, Devouche E. [First French national survey on lifestyle and toxic factors in infertile couples]. *Gynecol Obstet Fertil.* 12 2012;40(12):765-71.
23. Verdout C. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude ESTEBAN et évolution depuis 2006 / Children and adults body mass index in France in 2015. Results of the ESTEBAN study and trends since 2006.pdf. [accessed 05.19.2020]. Available from: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/13/2017\\_13\\_1.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/13/2017_13_1.html)
24. Agence de la Biomédecine : Assistance médicale à la procréation en France en 2010 / Biomedicine Agency : Assisted reproductive technology in France in 2010.pdf. [accessed 05.19.2020]. Available from: <https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/dp-amp2010.pdf>

25. INSERM : Assistance médicale à la procréation (AMP) / INSERM : assisted reproductive technology [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [accessed 05.14.2020]. Available from: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/assistance-medicale-procreation-amp>
26. Domar AD, Conboy L, Denardo-Roney J, Rooney KL. Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study. *Fertil Steril.* 03 2012;97(3):697-701.e1.
27. Povey AC, Clyma J-A, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Pacey AA, et al. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 09 2012;27(9):2799-806.
28. Jordan T, Ngo B, Jones CA. The use of cannabis and perceptions of its effect on fertility among infertility patients. *Hum Reprod Open.* 2020;2020(1):hoz041.
29. Andler R. Nouveau repère de consommation d'alcool et usage : résultats du baromètre de Santé Publique France 2017 / New alcohol consumption guidelines and use in France : results from the Santé Publique France 2017 HEALTH BAROMETER.pdf. [accessed 05.08.2020]. Available from: [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/10-11/2019\\_10-11\\_2.html](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/10-11/2019_10-11_2.html)
30. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online.* 07 2014;29(1):72-9.
31. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* 03 2010;25(3):578-83.
32. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril.* 1 09 2018;110(4):587-92.
33. Fan D, Liu L, Xia Q, Wang W, Wu S, Tian G, et al. Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 23 2017;7(1):13815.
34. Braga DP de AF, Halpern G, Figueira R de CS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril.* 01 01 2012;97(1):53-9.
35. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 02 2003;79(2):330-9.
36. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Aschengrau A, Wise LA. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2019;34(3):558-67.
37. Li Y, Lin H, Ma M, Li L, Cai M, Zhou N, et al. Semen quality of 1346 healthy men, results from the Chongqing area of southwest China. *Hum Reprod Oxf Engl.* 02 2009;24(2):459-69.
38. Mohamad Al-Ali B, Eredics K. Synergistic effects of cigarette smoking and varicocele on semen parameters in 715 patients. *Wien Klin Wochenschr.* 07 2017;129(13-14):482-6.

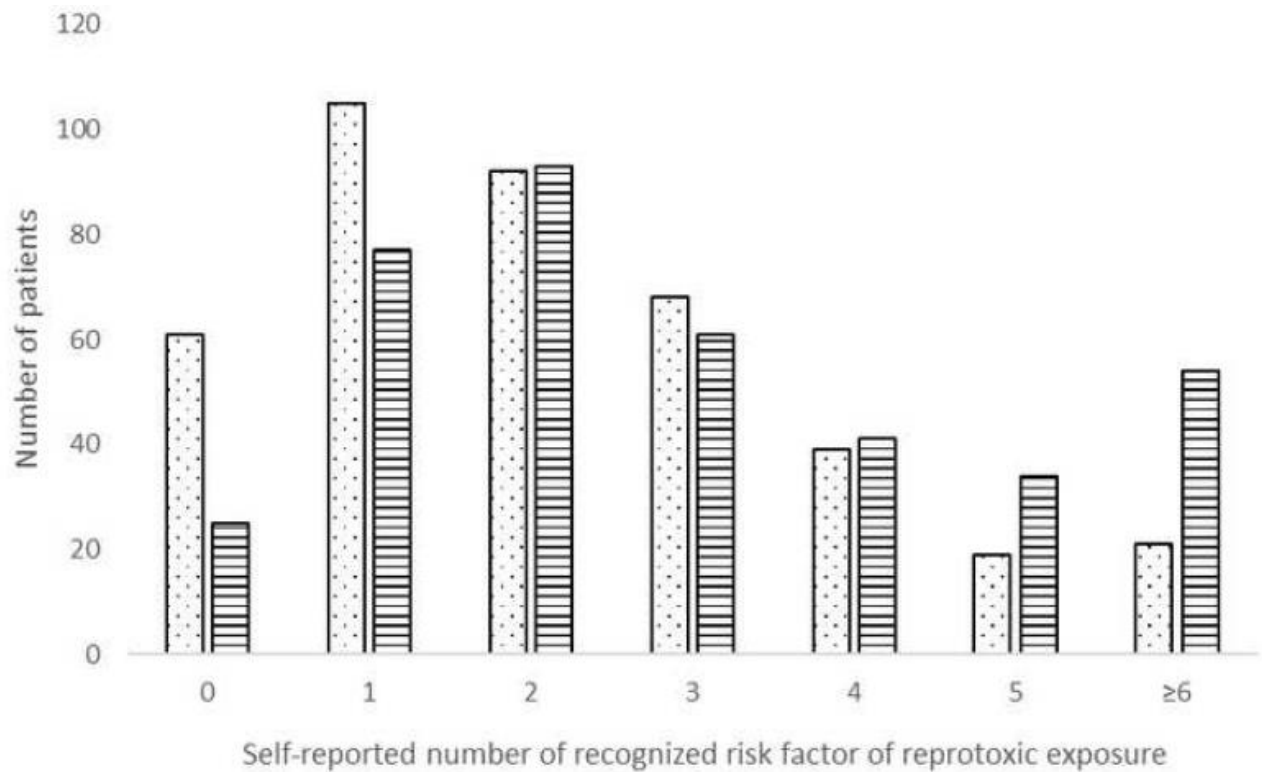


39. Triopon G, Tailland M-L, Faillie J-L, Bolzinger E, Mercier G, Ripart S, et al. [In vitro fertilization and smoking: use of urinary cotinine and expired air carbon monoxide measurements]. *Gynecol Obstet Fertil.* 11 2006;34(11):1043-50.
40. Hsiao P, Clavijo RI. Adverse Effects of Cannabis on Male Reproduction. *Eur Urol Focus.* 2018;4(3):324-8.
41. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med.* 2016;89(2):175-91.
42. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod Oxf Engl.* 09 2005;20(9):2531-5.
43. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod Oxf Engl.* 09 2011;26(9):2525-31.
44. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Institut de Veille Sanitaire février 2012 : enjeux environnementaux pour la fertilité humaine / Weekly epidemiological bulletin of the Institut de Veille Sanitaire (Health Watch Institute) France February 2012: environmental challenges for human fertility.pdf. [accessed 05.08.2020]. Available from: file:///C:/Users/SGO~1/AppData/Local/Temp/35020\_10467-ps.pdf
45. Hu Y, Ji L, Zhang Y, Shi R, Han W, Tse LA, et al. Organophosphate and Pyrethroid Pesticide Exposures Measured before Conception and Associations with Time to Pregnancy in Chinese Couples Enrolled in the Shanghai Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2018;126(7):077001.
46. Rao M, Zhao X-L, Yang J, Hu S-F, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. *Asian J Androl.* 08 2015;17(4):668-75.
47. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma J-A, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med.* 10 2008;65(10):708-14.
48. Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occup Environ Med.* 04 2001;58(4):225-31.
49. Ianos O, Sari-Minodier I, Villes V, Lehucher-Michel M-P, Loundou A, Perrin J. Meta-Analysis Reveals the Association Between Male Occupational Exposure to Solvents and Impairment of Semen Parameters. *J Occup Environ Med.* 2018;60(10):e533-42.
50. Stock D, Knight JA, Raboud J, Cotterchio M, Strohmaier S, Willett W, et al. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2019;34(3):539-48.
51. Lawson CC, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Spiegelman D, Schernhammer ES, Rich-Edwards JW. Rotating shift work and menstrual cycle characteristics. *Epidemiol Camb Mass.* 05 2011;22(3):305-12.
52. Mínguez-Alarcón L, Souter I, Williams PL, Ford JB, Hauser R, Chavarro JE, et al. Occupational factors and markers of ovarian reserve and response among women at a fertility centre. *Occup Environ Med.* 2017;74(6):426-31.

53. Ortiz Á, Espino J, Bejarano I, Lozano GM, Monllor F, García JF, et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 11 08 2010;8:138.
54. Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, Ford JB, Souter I, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environ Int*. 2019;131:105050.
55. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2013;19(3):221-31.
56. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2018;36(4):459-71.
57. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 10 2011;23(4):421-39.
58. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 01 2019;25(4):439-51.
59. Greene RM, Pisano MM. Developmental toxicity of e-cigarette aerosols. *Birth Defects Res*. 08.09.2019.
60. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology*. 15 2016;365:67-75.
61. Schubert J, Müller FD, Schmidt R, Luch A, Schulz TG. Waterpipe smoke: source of toxic and carcinogenic VOCs, phenols and heavy metals? *Arch Toxicol*. 11 2015;89(11):2129-39.
62. Dong RH, Zhang H, Zhang MR, Chen JS, Wu M, Li SG, et al. Association between Phthalate Exposure and the Use of Plastic Containers in Shanghai Adults. *Biomed Environ Sci BES*. 10 2017;30(10):727-36.
63. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, Tanrikut C, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. 06 2015;30(6):1342-51.
64. Chiu Y-H, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, Levine H, et al. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr*. 2016;146(5):1084-92.
65. Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, Bellavia A, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Ford JB, et al. Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Int*. 2019;126:355-62.
66. Deng T, Du Y, Wang Y, Teng X, Hua X, Yuan X, et al. The associations of urinary phthalate metabolites with the intermediate and pregnancy outcomes of women receiving IVF/ICSI treatments: A prospective single-center study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 01 30 2020;188:109884.

67. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Appl Microbiol Biotechnol.* 12 2014;98(24):9967-81.
68. Rastkari N, Jeddi MZ, Yunesian M, Ahmadkhaniha R. Effect of sunlight exposure on phthalates migration from plastic containers to packaged juices. *J Environ Health Sci Eng.* 06 2018;16(1):27-33.
69. Peng C-Y, Tsai E-M, Kao T-H, Lai T-C, Liang S-S, Chiu C-C, et al. Canned food intake and urinary bisphenol a concentrations: a randomized crossover intervention study. *Environ Sci Pollut Res Int.* 09 2019;26(27):27999-8009.
70. Zhou Q, Jin Z, Li J, Wang B, Wei X, Chen J. A novel air-assisted liquid-liquid microextraction based on in-situ phase separation for the HPLC determination of bisphenols migration from disposable lunch boxes to contacting water. *Talanta.* 11 01 2018;189:116-21.
71. Russo G, Barbato F, Cardone E, Fattore M, Albrizio S, Grumetto L. Bisphenol A and Bisphenol S release in milk under household conditions from baby bottles marketed in Italy. *J Environ Sci Health B.* 02 01 2018;53(2):116-20.
72. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect.* 07 2011;119(7):989-96.
73. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 08 2010;116(2 Pt 1):467-8.
74. Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, et al. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology.* 2017;5(2):354-61.
75. Boudoures AL, Chi M, Thompson A, Zhang W, Moley KH. The effects of voluntary exercise on oocyte quality in a diet-induced obese murine model. *Reprod Camb Engl.* 03 2016;151(3):261-70.
76. Poissons et produits de la pêche : synthèse des recommandations de l'Agence | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [accessed 05.08.2020]. Available from: <https://www.anses.fr/fr/content/poissons-et-produits-de-la-p%C3%A0che-synth%C3%A8se-des-recommandations-de-l%E2%80%99agence>
77. What Pregnant Women and Parents Should Know about Eating Fish - French Letter | FDA [Internet]. [accessed 05.08.2020]. Available from: <https://www.fda.gov/media/119064>
78. Qu'est-ce que le PNNS ? | Manger Bouger [Internet]. [accessed 05.08.2020]. Available from: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS>
79. Braun JM, Just AC, Williams PL, Smith KW, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* 10 2014;24(5):459-66.
80. Nassan FL, Coull BA, Gaskins AJ, Williams MA, Skakkebaek NE, Ford JB, et al. Personal Care Product Use in Men and Urinary Concentrations of Select Phthalate Metabolites and Parabens: Results from the Environment And Reproductive Health (EARTH) Study. *Environ Health Perspect.* 18 2017;125(8):087012.

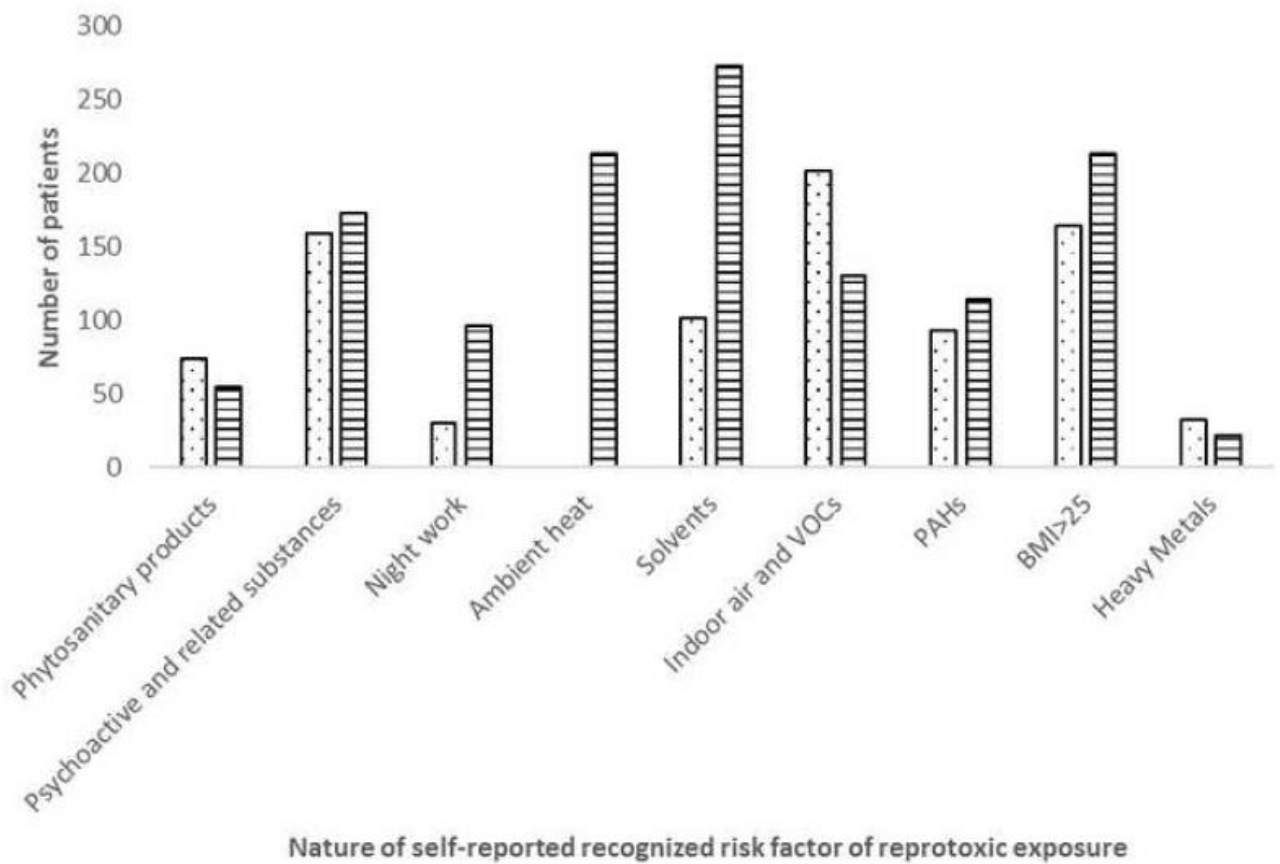
81. Homan GF, deLacey S, Tremellen K. Promoting healthy lifestyle in fertility clinics; an Australian perspective. *Hum Reprod Open*. 2018;2018(1):hox028.
82. ISCO International Standard Classification of Occupations [Internet]. [accessed 05.08.2020]. Available from: <https://www.ilo.org/public/english/bureau/stat/isco/isco08/>



**Figure 1: Almost all women and men presented recognized risk factors of reprotoxic exposure, mostly in limited number.**

Spotted bars: women ; Striped bars: men

Level of evidence for categorization of recognized risk reprotoxic factor (i.e. Alcohol, tobacco, cannabis, passive smoking occupational exposure to pesticides, solvents smoke, polycyclic aromatic hydrocarbons, heavy metal, lead, night work, DIY products and BMI) is detailed in Supplementary material 2.



**Figure 2: Distribution of the nature of self-reported recognized risk factors of reprotoxic exposure in women and men.**

Spotted bars: women ; Striped bars bars: men.

Composition of self-reported reprotoxic risk factor categories is detailed in Supplementary material 3.

## Tables

	Women (N=405)		Men (N=405)	
<b>Age (Years) mean, SD</b>	32.9 ± 4.8		36.3 ± 6.8	
<b>BMI (kg/m2) *</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<18 (underweight)	28	6.9	7	1.7
18 - 25 (healthy weight)	213	52.6	169	41.7
>25 - 30 (overweight)	106	26.2	145	35.8
> 30 (obese)	58	14.3	68	16.8
<b>Education Level</b>				
< High School Diploma	133	33.8	181	44.7
High School Diploma	85	21	56	13.8
Master's degree	42	10.4	42	10.4
> Master's degree	124	30.6	106	26.2
<b>Description of occupations in the previous year for at least 6 months, ISCO-08 structure: major groups</b>				
1 Managers	14	3.5	29	7.2
2 Professionals	82	20.2	69	17
3 Technicians and associate professionals	54	13.3	56	13.8
4 Clerical support workers	41	10.1	13	3.2
5 Services and sales workers	110	27.2	56	13.8
6 Skilled agricultural, forestry and fishery workers	1	0.2	2	0.5
7 Craft and related trades workers	6	1.5	67	16.5
8 Plant and machine operators and assemblers	2	0.5	42	10.4
9 Basic occupations	47	11.6	48	11.9
0 Armed forces occupations	0	0	4	0.9
Without occupation	48	11.8	19	4.7
<b>Diagnosis of Fertility Disorders and Pregnancy Complications</b>				
	<b>N</b>		<b>%</b>	
<b>Male factor</b>	<b>125</b>		<b>30.8</b>	

Moderate oligoasthenoteratozoospermia (1)	31	7.7
Severe oligoasthenoteratozoospermia (2)	15	3.7
Azoospermia (3)	16	3.9
Other semen parameter abnormalities (4)	63	15.5
<b>Female factor</b>	<b>89</b>	<b>21.9</b>
Diminished ovarian reserve	13	3.2
Endometriosis	62	15.2
Uterine disorders	45	11.1
Tubal factor	87	21.4
<b>Unexplained infertility</b>	<b>39</b>	<b>9.6</b>
<b>Mixed infertility</b>	<b>152</b>	<b>37.5</b>

\*missing data men n=16; (1): 1 to less than 15 M/mL spermatozoa, oligozoospermia and teratozoospermia; (2): < 1 M/mL spermatozoa, oligozoospermia and teratozoospermia; (3): no spermatozoa; (4): isolated oligozoospermia, isolated asthenozoospermia, isolated teratozoospermia.

**Table 1: Characteristics of the population**



Risk factor for reprotoxic exposures	Women	Men	Couple N (%)		
	N (%)	N (%)	Female only	Men only	Couple (female+men)
<b>Exposure to at least one recognized reprotoxic factor or presumed reprotoxic factor per person or in the couple</b>	<b>388 (95.8)</b>	<b>393 (97)</b>	<b>10 (2.5)</b>	<b>15 (3.7)</b>	<b>378 (93.3)</b>
<b>Exposure to at least one psychoactive or related substance</b>	<b>154 (38)</b>	<b>155 (38.3)</b>	<b>41 (10.1)</b>	<b>52 (12.8)</b>	<b>103 (25.4)</b>
Alcohol					
≥ 10 glasses/week	-	29 (7.2)			
≥ 7 glasses/week	10 (2.5)	-			
Tobacco					
≥10 cigarettes/day	47 (11.6)	106 (26.2)			
Cannabis	19 (4.6)	47 (11.6)			
E-cigarette	19 (4.7)	23 (5.7)			
Hookah	3 (0.74)	9 (2.2)			
Passive smoking	83 (20.5)	20 (5)			
<b>Exposure to at least one occupational factor</b>	<b>114 (28.1)</b>	<b>255 (62.9)</b>	<b>24 (5.9)</b>	<b>146 (36)</b>	<b>74 (18.3)</b>
Occasional or regular night work					
	30 (7.4)	96 (23.7)			
Ambient heat	-	72 (17.8)			
Sitting position > ¾ of the day	-	141 (34.8)			

Risk factor for reprotoxic exposures	Women	Men	Couple N (%)		
	N (%)	N (%)	Female only	Men only	Couple (female+men)
Exposure to chemical agent <sup>a</sup>	96 (23.7)	125 (30.8)			
<b>Exposure to at least one nutritional habit</b>	<b>350 (86.4)</b>	<b>348 (86)</b>	<b>35 (8.6)</b>	<b>33 (8.1)</b>	<b>315 (78)</b>
Canned food, daily	2 (0.5)	2 (0.5)			
Canned drinks, daily	18 (4.4)	23 (5.7)			
Drinks in plastic bottles, daily	154 (38)	149 (36.8)			
Microwave-heated food in plastic cans, daily	33 (8.1)	24 (5.9)			
Fast food, daily or weekly	20 (4.9)	37 (9.1)			
Industrial sugar products <sup>b</sup> , daily	33 (8.1)	39 (9.6)			
Low-fat products, sweeteners, daily	15 (3.7)	11 (2.7)			
Little fresh fruit and vegetables, < 1x/month or never	11 (2.7)	11 (2.7)			
Little organic food, < 1x/month or never	156 (38)	161 (39.7)			
Industrially prepared meals, daily	6 (1.5)	3 (0.7)			
Few oily fish <sup>c</sup> , < 1x/month or never	153 (37.8)	157 (38.8)			
Wild predatory fish <sup>d</sup> daily or weekly	21 (5.2)	22 (5.4)			

Risk factor for reprotoxic exposures	Women	Men	Couple N (%)		
	N (%)	N (%)	Female only	Men only	Couple (female+men)
Freshwater fish <sup>e</sup> , daily or weekly	2 (0.5)	6 (1.5)			
Grilled/smoked food, daily or weekly	29 (7.2)	34 (8.4)			
Coffee $\geq$ 4 cups/day	121 (29.9)	145 (35.8)			
Tea $\geq$ 4 cups/day	10 (2.5)	7 (1.7)			
Cola Drinks $\geq$ 4 glasses/day	10 (2.5)	14 (3.5)			
Energy drinks $\geq$ 4 glasses/day	6 (1.5)	5 (1.2)			
<b>Exposure to at least one household or similar product on a daily basis</b>	<b>135 (33.3)</b>	<b>70 (17.3)</b>	<b>85 (21)</b>	<b>20 (5)</b>	<b>50 (12.3)</b>
Cleaning products, spray or aerosol <sup>f</sup>	106 (26.2)	39 (9.6)			
Stain remover products	17 (4.2)	4 (0.9)			
Furniture or floor waxes	4 (0.9)	1 (0.25)			
Home fragrances <sup>g</sup>	63(15.6)	38 (9.4)			
Insecticides	30 (7.4)	14 (3.5)			
<b>Exposure to at least one cosmetic or hygiene product every day</b>	<b>30 (7.4)</b>	<b>29 (7.2)</b>	<b>21 (5.2)</b>	<b>21 (5.2)</b>	<b>7 (1.7)</b>

Risk factor for reprotoxic exposures	Women	Men	Couple N (%)		
	N (%)	N (%)	Female only	Men only	Couple (female+men)
Hair dyes	2 (0.5)	1 (0.25)			
Traditional cosmetic products <sup>h</sup>	11 (2.7)	0			
Spray and lacquers	16 (3.9)	25 (6.2)			
Anti-lice shampoo, insect repellent products for skin use	1 (0.25)	3 (0.7)			
<b>Exposure to at least one do-it-yourself product several times a week or &gt;1x/month</b>	<b>54 (13.3)</b>	<b>91 (22.5)</b>	<b>28 (6.9)</b>	<b>66 (16.3)</b>	<b>21 (5.2)</b>
Painting	20 (4.9)	54 (13.3)			
Varnish	22 (5.4)	21 (5.2)			
Glues, resins	16 (3.9)	44 (10.9)			
Cleaners and thinners	25 (6.2)	51 (12.6)			
Stripping products	9 (2.2)	26 (6.4)			
Wood protection products	6 (1.5)	18 (4.4)			
<b>Plant and animal care products several times a week or &gt;1x/month</b>	<b>37 (9.1)</b>	<b>34 (8.4)</b>	<b>17 (4.2)</b>	<b>17 (4.2)</b>	<b>17 (4.2)</b>

Risk factor for reprotoxic exposures	Women	Men	Couple N (%)		
	N (%)	N (%)	Female only	Men only	Couple (female+men)
Pest control products for pets	11 (2.7)	11 (2.7)			
Insecticides for houseplants	5 (1.2)	2 (0.5)			
Plant disease treatment products	2 (0.5)	4 (1)			
Pest control products (insects, rodents...)	25 (6.2)	24 (5.9)			

<sup>a</sup>: solvents, cement, exhaust gas, bitumen, tar, maintenance products, metals, welding fumes, pesticides, herbicides, phytosanitary products, chemical industry, metallurgy, coking plant, paints and dyes, ink, petroleum products, fuels, oil, others: research, medical analysis laboratory, dentist, physiotherapy, aeronautics, cosmetics industry, pharmaceuticals, waste disposal, hairdressing. <sup>b</sup>: sodas, chocolate bars, sweet desserts; <sup>c</sup>: salmon, mackerel, sardines, anchovies, herring... ; <sup>d</sup>: monkfish, lamprey, swordfish, tuna, marlin, shark, sea bass, pike ... ; <sup>e</sup>: carp, eel, catfish... ; <sup>f</sup>: kitchen, bathroom, floors... <sup>g</sup>: perfumes, incense, scented candles, paper from Armenia ; <sup>h</sup>: kohl, surma, kajal, tiro.

**Table 2: Recognized and suspected risk factors for reprotoxic exposure in infertile women and men**

## Partie III : Analyse des liens entre expositions reprotoxiques et grossesses évolutives en AMP

### 1) Objectif de l'étude

L'objectif de cette partie est d'analyser les relations entre facteur de risque d'exposition « reconnu » reprotoxique et grossesse évolutive clinique en AMP. Ce travail est dans la continuité de l'étude partie II, et porte sur la même population d'étude, pendant la période de juin 2018 à février 2020, au CPMA (Centre de procréation médicalement assistée) du CHU de la Conception, à Marseille.

### 2) Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une **description détaillée des facteurs de risques « reconnus » et « suspectés » d'expositions environnementales reprotoxiques** chez les patients de notre population, selon la méthodologie présentée dans la partie II de ce manuscrit.

Les expositions reconnues reprotoxiques ainsi que les seuils, pris en compte dans l'analyse de cette partie sont :

- Substances psychoactives et associées : alcool ( $\geq 10$  verres / semaine chez l'homme,  $\geq 7$  verres / semaine chez la femme), tabac ( $\geq 10$  cigarettes / jour), cannabis (oui/non), tabagisme passif (oui/ non).
- Exposition quotidienne aux produits ménagers et assimilés : produits d'entretien, détachants, cires à meubles et à parquet, parfums d'ambiance, encens, bougies parfumées, papier d'Arménie, insecticides
- Exposition quotidienne aux produits cosmétiques et produits d'hygiène : teintures capillaires, produits cosmétiques traditionnels (khôl, surma, kajal, tiro), sprays, laques, shampoings anti-poux, produits répulsifs contre les insectes à usage cutané
- Exposition aux produits de bricolage, plusieurs fois / semaine ou  $> 1x/mois$  : peintures, vernis, colles, résines, nettoyants et diluants, produits décapants, produits de protection du bois
- Exposition aux produits de soins aux plantes et aux animaux, plusieurs fois / semaine ou  $> 1x/mois$  : Produits antiparasitaires pour animaux domestiques, Insecticides pour

plantes d'intérieur, Produits de traitement des maladies des plantes, Produits de lutte contre les nuisibles (insectes, rongeurs...).

Nous avons également recueilli les **données clinico-biologiques en lien avec les cycles d'AMP** dont ces couples ont bénéficié durant la période d'observation de Juin 2018 à Février 2020.

Nous avons exclu les couples n'ayant réalisé aucun traitement d'AMP sur la période étudiée ou en arrêt de prise en charge en AMP.

Ensuite, nous avons sélectionné au sein de notre population les couples ayant eu un cycle de traitement d'AMP et nous avons exclu les couples qui, après une FIV, n'ont pas eu de transfert d'embryon (causes : absence d'embryon diploïde, risque ou hyperstimulation ovarienne, hyperprogestéronémie, autres (hématométrie, col infranchissable, couple)). Parmi les couples sélectionnés, nous avons réalisé **deux sous-groupes** composés de couples ayant obtenu : soit une grossesse évolutive, soit pas de grossesse évolutive. La grossesse évolutive est définie par une grossesse intra-utérine avec présence d'au moins un sac gestationnel et d'une activité cardiaque à l'échographie de datation (réalisée entre la 7<sup>ème</sup> et la 9<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée).

Enfin, pour les **analyses statistiques**, nous avons utilisé Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) et le logiciel statistique SPSS (IBM Analytics, Chicago, IL, USA). Des tests de Wilcoxon-Mann Whitney et du khi 2 ont été réalisés, ainsi que des régressions logistiques univariés et multivariés avec les expositions reprotoxiques reconnues des femmes et des hommes dans les deux sous-groupes. L'âge et l'IMC ont été pris en compte, comme facteur confondant, pour la réalisation des régressions logistiques.

### 3) Résultats

#### **Description générale de notre population de 810 patients :**

Les caractéristiques clinico-biologiques sont présentés en partie II du manuscrit (Tableau 1 de l'article soumis).

Dans notre étude, 58% des femmes ont une gestité nulle, 42% supérieur à 1 et 18.7% supérieur à 2. 81.7% des femmes n'ont pas d'enfants, 11.3% ont au moins un enfant avec le conjoint actuel, et 7% avec un autre conjoint. Chez les hommes, 78.7% n'ont pas d'enfant, 11.1% en ont au moins un avec la compagne actuelle, et 10% ont des enfants avec une autre compagne. 19% des femmes ont eu au moins une fausse couche spontanée (FCS), et 15% ont déjà fait une interruption volontaire de grossesse (IVG).

A propos des domiciles précédents, 16.3% déclarent avoir habité un domicile construit avant 1949, 8.8% à proximité (moins de 1km) d'une exploitation agricole, 6.4% à proximité d'une industrie en activité, et 5.2% à proximité d'une activité professionnelle.

**La description des cycles de traitement d'AMP** est présentée dans le tableau 2 ci-dessous. Parmi les 405 couples inclus, 249 (61%) ont eu au moins un cycle de traitement en AMP au cours de la période d'observation. Les autres couples sont soit en attente de traitement (144/405 soit 35.5%), soit en arrêt de prise en charge (causes : 1 séparation du couple, 6 grossesses spontanées, 5 arrêts pour raison personnelle). Pendant la période d'étude, il y a eu 24 naissances vivantes et 48 grossesses cliniques évolutives, soit 32.7% de grossesses évolutives par transfert d'embryon.



Nombre N	T1	T2	T3	T4	T5 à T7	Total n (% <sup>h</sup> )
<b>Cycle de traitement réalisé, tout confondu</b>	249	98	49	27	11	434
<b>Cycle d'IIU réalisé</b>	81 <sup>a</sup>	46	30	12	3	172
<b>Cycle de FIV classique réalisé</b>	87 <sup>b</sup>	27	7	9	5	135
<b>Cycle de FIV-ICSI réalisé</b>	81 <sup>c</sup>	25	12	6	3	127
<b>Naissance vivante unique</b>	10	2	0	0	1	13 (7.6)
<b>Grossesse évolutive en cours <sup>d</sup></b>	31 <sup>e</sup>	8	4	5	0	48 (28)
<b>Transfert d'embryon congelé (TEC)</b>	37	8	4	0	0	49 (28.7)
<b>TEC avec naissance</b>	7 <sup>f</sup>	3	1	0	0	11(22.5)
<b>TEC sans naissance</b>	30 <sup>g</sup>	5	3	0	0	38 (77.5)
<b>Fausse couche</b>	3	2	1	0	0	6 (3.5)
<b>Grossesse extra-utérine</b>	3	2	0	0	0	5 (2.9)
<b>Grossesse biochimique arrêtée</b>	10	1	2	0	0	13 (7.6)

<sup>a</sup>: dont 4 IAD, <sup>b</sup>: dont 1 FIV-D, <sup>c</sup>: dont 1 FIV-ICSI-DO, <sup>d</sup>: incluant les cycles de FIV et les TEC, <sup>e</sup>: dont 4 grossesses gémellaires, <sup>f</sup>: dont 1 grossesse gémellaire, <sup>g</sup>: 29 sans grossesse, 1 fausse couche, <sup>h</sup>: pourcentage en fonction du nombre de transfert (175 transferts frais et 49 TEC).

## Tableau 2 : Cycle de traitement d'AMP

T1 : tentative N°1

### Description des deux sous-groupes de notre population :

Sur nos 405 couples dans notre étude, 249 ont eu un cycle de traitement en AMP, 13 couples n'ont pas eu de transfert d'embryon après FIV. Nous avons retenu 236 couples. Dans nos deux groupes, nous avons pu inclure 77 couples avec une grossesse évolutive et 159 couples sans grossesse.

Les caractéristiques des deux sous-populations sont représentées dans le tableau 3. Les femmes et les hommes du groupe « grossesse évolutive » sont significativement ( $p < 0.001$ ) plus jeunes que ceux du groupe « pas de grossesse ». L'IMC, la durée de suivi sont comparables pour les femmes et les hommes des deux groupes.

	<b>Groupe grossesse évolutive N=77 *</b>	<b>Groupe pas de grossesse N=159</b>	<b>p-value</b>
	<b>Moyenne ± sd</b>	<b>Moyenne ± sd</b>	
<b>Age femmes</b>	30.9 ± 3.9	33.6 ± 4.7	< 0.001
<b>Age hommes</b>	33.5 ± 5.9	37.1 ± 6.4	< 0.001
<b>IMC femmes</b>	24.9 ± 5.6	24.6 ± 5.3	0.673
<b>IMC hommes</b>	25.6 ± 5.8	25.7 ± 4.7	0.864
<b>Nombre de cycles de traitement total</b>	109	269	0.450
<b>Cycles d'IAC</b>	46 (42%)	125 (46%)	-
<b>Cycles de FIV/ICSI</b>	63 (58%)	144 (54%)	-
<b>Nombre moyen d'embryons transférés (frais ou congelés)</b>	1.41 ± 1.48	1.40 ± 1.50	0.916
<b>Durée de suivi (jours) **</b>	261 ± 134	254 ± 148	0.545

\* : Incluant 6 grossesses spontanée pendant la prise en charge en AMP ; \*\* : Correspond au délai entre la date où le questionnaire a été rempli et la fin de la période d'étude (février 2020).

**Tableau 3 : Caractéristiques des deux sous-groupes de notre population**

L'analyse par régression logistique du groupe « pas de grossesse » en fonction des expositions reconnues reprotoxiques sont présentées dans le tableau 4. Chez la femme, l'existence d'une exposition à une substance psychoactives et associées est significativement ( $p < 0.05$ ,  $p = 0.007$ ,  $OR = 2.49$ ) en faveur du groupe pas de grossesse, même après intégration des facteurs confondants âge et IMC en régression multivariée. Chez l'homme, cette même exposition montre une tendance ( $p = 0.073$ ,  $OR = 1.85 [0.95-3.65]$ ) en faveur du groupe « pas de grossesse ». Aucun autre facteur de risque d'exposition n'est significativement associé à l'absence de grossesse.

Facteurs reprotoxiques reconnus	Régression logistique univariée			Régression logistique multivariée		
	OR	IC (95%)	p-value	OR	IC (95%)	p-value
<b>Chez les femmes :</b>						
Substances psychoactives et associées	2.35	1.25-4.42	0.008	2.49	1.29-4.86	0.007
Produits ménagers et assimilés	0.60	0.28-1.19	0.156	0.63	0.29-1.33	0.237
Produits cosmétiques et produits d'hygiène	0.73	0.37-1.48	0.369	0.84	0.41-1.75	0.627
Produits de bricolage	1.93	0.83-5.08	0.149	2.05	0.83-5.71	0.140
Produits de soins aux plantes et aux animaux	0.71	0.28-1.91	0.484	0.53	0.19-1.52	0.226
<b>Chez les hommes :</b>						
Substances psychoactives et associées	1.68	0.89-3.02	0.108	1.85	0.95-3.65	0.073
Produits ménagers et assimilés	1.18	0.66-2.14	0.575	1.17	0.63-2.19	0.624
Produits cosmétiques et produits d'hygiène	0.87	0.34-2.42	0.778	0.88	0.32-2.60	0.814
Produits de bricolage	1.01	0.52-2.04	0.973	1.01	0.49-2.15	0.979
Produits de soins aux plantes et aux animaux	0.87	0.34-2.42	0.778	1.08	0.39-3.25	0.882

**Tableau 4 : Analyse des liens entre l'absence de grossesse après AMP et l'existence de facteurs de risques reconnus d'expositions reprotoxiques**

## 4) Discussion et limites

Le résultat principal de cette deuxième partie est que l'exposition aux substances psychoactives et associés, chez les femmes, apparaît comme un facteur de risque (OR =2.49) significatif ( $p=0.007$ ) d'absence de grossesse. Cependant, ce résultat est à interpréter avec précaution, notre sous-groupe « pas de grossesse » présentant un âge féminin et masculin significativement supérieur au groupe « grossesse » : le facteur âge est en effet un facteur confondant important en termes de chances de grossesse.

Ce résultat est cohérent avec les quelques études existant dans la littérature montrant chez les femmes en AMP l'impact délétère de la consommation de tabac (35,38), d'alcool (32), de cannabis (40), et sur le tabagisme passif (41,42).

Les limites de l'étude sont le recueil des données via un questionnaire auto-rempli, sans évaluation mesurables des expositions par exemple par des biomarqueurs d'expositions. Cette limite a été discutée dans la publication soumise (cf partie II).

Dans notre analyse des liens entre expositions et chances de grossesse en AMP, les facteurs reprotoxiques ont été regroupés par catégorie : nous n'avons pas réalisé d'analyse individuelle de chaque facteur de risque d'exposition. Nos résultats sont par conséquent moins détaillés et moins discriminants.

Une autre limite est que les facteurs professionnels n'ont pas été analysés dans cette partie, par manque de temps et de disponibilité du statisticien pour l'analyse des données.

Enfin, il semblerait que notre effectif d'étude étant limité à 236 couples, la puissance soit insuffisante, pour mettre en évidence des liens entre expositions reprotoxiques et taux de grossesse évolutive après AMP.

## Partie IV : Perspectives et conclusion générale de l'étude

Le questionnaire utilisé dans notre étude a permis de recueillir une grande quantité et variété de données concernant les expositions environnementales de notre population de patients infertiles. Notre analyse s'est centrée sur les expositions environnementales, domestiques, professionnelles, alimentaires et des addictions, mais certaines données n'ont pas été complètement exploitées.

### 1) Données concernant la précarité

Notre questionnaire a permis de recueillir l'arrondissement du domicile de nos patients infertiles. Certains couples pris en charge dans notre centre habitent des quartiers de Marseille appartenant aux quartiers les plus pauvres de France et d'Europe. En effet, l'INSEE en 2015 classe les 15 communes les plus pauvres de France métropolitaine, nous y retrouvons : le 3<sup>ème</sup> arrondissement de Marseille au top un (avec 51.3% de taux de pauvreté), le 2<sup>ème</sup> arrondissement de Marseille (43.5% taux de pauvreté), le 15<sup>ème</sup> arrondissement (42.3%), le 1<sup>er</sup> arrondissement (42.1%), et le 14<sup>ème</sup> arrondissement (39%). Le 3<sup>ème</sup> arrondissement de Marseille ferait également partie des quartiers les plus pauvres d'Europe. Les couples habitant ces quartiers présentent donc des conditions de vie et souvent de travail qui les exposent à des facteurs toxiques environnementaux particuliers dans leur nature et dans leur intensité. Nous projetons d'analyser plus spécifiquement les expositions de ce groupe de couples infertiles au sein de notre population (84,85).

### 2) Données concernant les expositions professionnelles

Notre questionnaire a permis de recueillir la profession des patients, qui a été codée selon deux classifications des corps de métiers : CITP-08 et Nomenclature d'activité française (NAF). La classification via la CITP-08 (86) s'intéresse aux tâches accomplies dans l'exercice d'une profession, et comporte quatre sous-classifications, indiquées dans notre base de données. La classification NAF (87) se base sur les activités économiques productives, et ne donne pas les mêmes informations que la classification précédente ; elle pourrait, elle aussi, être plus exploitée, en utilisant par exemple des matrices emploi exposition. La plus part des matrices

emploi exposition s'appuient sur des connaissances spécialisées de l'environnement de travail pour attribuer des expositions spécifiques à un emploi standard (88,89).

### 3) Données concernant les expositions environnementales du lieu d'habitation

Plusieurs publications ont déjà montré des liens entre pollution atmosphérique et fertilité. La pollution atmosphérique liée au trafic routier, a été associée à une diminution statistiquement significative des taux de fécondité chez les hommes fertiles (90), avec une altération de la gamétogénèse (91), et une diminution de la réserve ovarienne chez la femme (92). Des études contradictoires sont publiées sur la pollution liée à la circulation et le taux de succès en FIV (93–95). La population infertile du centre de Bordeaux, ARTEMIS, est composée majoritairement de patients habitant à proximité d'une zone agricole (35.3%), avec des expositions (non professionnelle) aux pesticides (79.7%) (96). Une revue de la littérature, d'avril 2020, associe la proximité des habitations aux zones agricoles avec l'exposition des habitants aux pesticides (97).

Notre population d'étude, vivant essentiellement à proximité d'axe routier ou d'industrie en activité, souffre probablement d'un retentissement de ces installations sur la qualité de l'air (extérieur et intérieur). Suivant la même méthodologie, nous pourrions coupler les codes postaux de l'adresse des couples infertiles avec les données de la pollution atmosphérique fournies par Atmosud (98), afin d'établir d'éventuels liens.

### 4) Mutualisation des données dans la base de données nationale du réseau PREVENIR



Enfin, une base de données nationale des différents centres français du réseau PREVENIR est en cours de mise en place. Ce réseau de plateformes situées à Marseille, Bordeaux, Rennes, Paris, et Créteil, fonctionne sur le même mode et utilise des questionnaires similaires. Il est prévu de mettre à jour cette base de données régulièrement et de continuer de l'exploiter dans l'avenir, afin d'augmenter la puissance de nos analyses (31,96).

## 5) Application pratique

Dans le cadre de ce travail, nous avons réalisé un tableau présentant les agents reprotoxiques, les risques encourus en santé reproductive et les conseils pour les éviter. Les principales expositions reprotoxiques avec les risques et les conseils d'éviction sont présentés dans le tableau 5.

Pictogramme CMR (cancérigène, mutagène et reprotoxique) : produit à éviter ou à manipuler avec grande précaution avec des protections adaptées.



Agents en cause	Risques pour la santé reproductive	Conseils
Alcool	Avéré	Arrêt de toutes substances psychoactives et associées
Tabac		
Cannabis		
Tabagisme passif		
Cigarette électronique	Composition mal connue, peu d'études mais contient des COV +/- nicotine	Limiter leur consommation
Chicha		
Produits domestiques	Produits d'entretien : exposition principalement aux COV	Limiter l'usage des produits ménagers, surtout sous forme de sprays ou d'aérosols. Respecter les conditions d'utilisation. Privilégiez le vinaigre blanc, le savon noir, le bicarbonate, ou les produits écolabellisés 
	Bricolage (peintures, ponçage...) et produits de bricolage : expositions principalement aux solvants	Lire le niveau d'émission de polluants volatils des produits : classe allant de A+ (très faibles émissions) à C (fortes émissions). Porter des protections adaptées (masque, gants, lunette). Travailler si possible à l'extérieur, sinon faire des pauses régulièrement. Refermer les récipients pour éviter qu'ils ne s'évaporent et les stocker dans un endroit aéré. Aérer pendant toute la durée des travaux et plusieurs semaines après. 
	Bricolage dans un logement construit avant 1949 : peintures et canalisations en plomb	Se référer au constat de risque d'exposition au plomb (CREP) afin de repérer d'éventuels revêtements contenant du plomb. Si présence de plomb dans l'habitat : conseillé de ne pas réaliser soi-même les travaux et faire appel à des professionnels.

Agents en cause	Risques pour la santé reproductive	Conseils
		En cas de connaissance et de suspicion de présence de canalisations en plomb : Laisser couler l'eau pendant 1 à 2 minutes avant de la consommer, lorsque l'eau a stagné dans les canalisations. Ne pas utiliser l'eau chaude du robinet pour la boisson, la préparation ou la cuisson des aliments : une température élevée favorise la solubilité des métaux dans l'eau.
	Bougies parfumés, encens, papier d'Arménie : exposition principalement aux HAP	Limitier l'utilisation des parfums d'ambiance, des bougies parfumées ou de l'encens Si utilisation : aérer la pièce
	Produits anti-moustiques, shampoing anti-poux, produits phytosanitaires pour plantes et animaux : exposition aux pesticides	Prêter attention aux mentions d'avertissement, de danger, aux pictogrammes, et respecter les conditions d'utilisation spécifiées sur le produit. Porter des gants lors de l'administration des produits antiparasitaires et ne pas entrer en contact avec les animaux venant d'être traités.
	Air intérieur	Aérer 2 fois 10 minutes par jour, hiver comme été, notamment lors de l'utilisation de produits chimique, en dehors des pics de circulation si le domicile est à proximité d'un grand axe.
Cosmétique, produits d'hygiène	Cosmétiques traditionnels : khol, surima... exposition au plomb	Évitez les cosmétiques importés et les remèdes traditionnels et réaliser une plombémie si la consommation est déjà faite. Ne mangez pas d'argile, de terre, de poterie.
	PE, parabènes, triclosan, phtalates, COV, phénoxyéthanol, benzophénones, parafines, BHA (butylate hydroxyanisole), BHT...	Limitier l'utilisation de crèmes, de solutions de lavage sans rinçage Utiliser préférentiellement des cosmétiques, rinçables à l'eau, avec des écolabels, qui garantissent moins de PE
Alimentation	Produits transformés industriels, sucrés, fast-food	Préférer cuisiner à base de produits primaires plutôt que de consommer des produits transformés, plus riche en lipides, glucides, et sel. Avoir une alimentation variée et équilibrée, consommer des fruits et légumes frais, idéalement issus de l'agriculture biologique (sans pesticide). Sinon laver, essuyer, ou éplucher les aliments pour limiter l'exposition aux pesticides.
	Grillade, produits fumés : expositions aux HAP	Limitier la fréquence des cuissons sur braise, barbecues Régler correctement la hauteur de cuisson, éviter la chute de graisse dans les flammes
Poissons	Poissons gras : riche en oméga 3 : saumon, sardine, maquereau, hareng...	Manger du poisson gras 1 à 2 fois par semaine
	Poisson prédateurs : exposition aux métaux	Limitier leur consommation





Agents en cause	Risques pour la santé reproductive	Conseils
	lourds : mercure, plomb (espadon...)	
	Poisson d'eau douce (anguilles, bardeaux, carpes, silures...) : Fortement bioaccumulateurs, exposition aux POP : polychlorobiphényle(PCB)	<p> limiter à 2 fois par mois la consommation des poissons d'eau douce pour la population générale</p> <p> limiter à 1 fois tous les deux mois la consommation de ces poissons pour les femmes allaitantes et les enfants de moins de trois ans.</p>
Café-thé	Caféine	limiter la consommation de caféine à 200 mg de caféine par jour.
Ustensiles de cuisine	Plats en poterie artisanaux : exposition au plomb	Eviter de cuisiner dans des plats artisanaux décorés avec de la peinture en plomb (plat à tagine par exemple).
	Perturbateurs endocriniens : via les emballages plastiques, mode de chauffages (boite de plastique aux micro-ondes)	<p> Privilégier les boites de conserve en verre plutôt que celles en aluminium et évitez les boissons en canettes.</p> <p> Conserver les aliments dans des bocaux en verre plutôt qu'en plastique.</p> <p> Eviter absolument de chauffer les aliments dans leur emballage plastique.</p> <p> Eviter de mettre des aliments gras en contact avec du film étirable.</p> <p> Utiliser de préférence des plastiques 2 ou 4 : moins d'additifs, plus sûr.</p> <p> NB : Contrairement au BPA, les phtalates ne sont pas interdits dans les contenants alimentaires.</p>
	Poêles : exposition au téflon qui comprend des composés perfluorés : polytétrafluoroéthylène (PTFE) : antiadhésifs	<p> limiter l'utilisation du téflon surtout s'il est rayé : susceptible de relarguer de faibles concentrations de composés perfluorés.</p> <p> Opter pour de l'acier inoxydable ou de la fonte naturelle</p>
Loisirs	Pêche	<p> Déconseiller de réaliser soi-même ses plombs de pêches.</p> <p> Limitation de la consommation de poissons d'eau douce fortement bioaccumulateurs</p>
	Chasse	Déconseiller la fabrication artisanale de grenaille au plomb, et la consommation importante de gibiers d'eau

Références pour le tableau : (16), guide Union régionale des professionnels de santé (URPS) PACA (99), et conseils plateforme CREER

**Tableau 5 : Expositions reprotoxiques - risques - conseils d'éviction**

## Annexes :

### Plateforme CREER (Couple Reproduction Enfant Environnement et Risque) AUTO-QUESTIONNAIRE D'ÉVALUATION INITIALE

---

NOM D'USAGE: \_\_\_\_\_  
NOM DE NAISSANCE : \_\_\_\_\_  
PRÉNOM : \_\_\_\_\_  
DATE DE NAISSANCE : \_\_\_\_\_

*Étiquette patient*

DATE DE RÉPONSE À L'AUTO-QUESTIONNAIRE : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
JJ MM AAAA

**MADAME VOUS CONSULTEZ POUR LA PREMIERE FOIS A LA PLATEFORME CREER**

**MERCI DE REPOINDRE AUX QUESTIONS SUIVANTES, EN CAS DE DIFFICULTE NOUS VOUS AIDERONS.**

#### INFORMATIONS

Cet auto-questionnaire permet d'évaluer votre éventuelle exposition à des toxiques environnementaux de la vie courante et professionnelle. Il vous est adressé par la **plateforme CREER**. Il est édité en deux exemplaires, un pour chacun des membres du couple.

Il comporte **5 volets**, portant respectivement sur :

- Informations générales et médicales
- votre **emploi** actuel et les emplois que vous avez précédemment occupés ;
- votre **domicile** actuel et les domiciles que vous avez précédemment occupés ;
- Vos habitudes dans la vie quotidienne.

**Vos réponses resteront strictement confidentielles.** Elles vont nous permettre d'organiser les rendez-vous qui vous seront proposés lors de votre consultation avec les professionnels de la plateforme CREER. Ainsi, nous vous demandons de le remplir le plus précisément possible et **de remettre ce document au secrétariat, ou de le renvoyer par courriel** à l'adresse indiquée ci-dessous.

**Si vous souhaitez des informations complémentaires concernant cet auto-questionnaire, n'hésitez pas à contacter l'équipe CREER**

Adresse postale :                     CPDPN Timone Enfants, 8<sup>e</sup> étage  
   264 Rue Saint Pierre  
   13 385 Marseille, Cedex 05

## 1 INFORMATIONS GENERALES

<b>Téléphone</b>	<b>E.mail</b>
<b>Médecin Traitant</b>	<b>Département</b>
Quel est votre poids (kg) ? Votre taille (m) ?	
Avez-vous une activité professionnelle ? si oui laquelle ? (ex : employée vente prêt à porter, coiffeuse, chef d'entreprise, enseignante, technicienne laboratoire...)	
Quelle est votre niveau d'étude	
Etudes secondaires (CAP, BEP, BNC, Apprentissage)	<input type="checkbox"/>
Niveau baccalauréat	<input type="checkbox"/>
Bac +2	<input type="checkbox"/>
Bac +3 et plus	<input type="checkbox"/>
Votre conjoint(e) a-t-il/elle une activité professionnelle ? Si oui la quelle ?	

## 2 INFORMATIONS MEDICALES

<b>Partie A</b> Avez-vous des antécédents médicaux ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI Hypertension artérielle, diabète, autre .....		
Prenez-vous quotidiennement des médicaments ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI lesquels :		
Prenez-vous de l'acide Folique	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui depuis quand ?		
Avez-vous déjà été opérée	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Type d'intervention ?		
<b>Pour les femmes : Avez-vous déjà eu des grossesses y compris fausses couches ? Si NON passez à la partie B (page 4)</b>		
<b>Pour les hommes : Avez-vous déjà des enfants ? Si NON passez à la partie B (page 4)</b>		
Si OUI est-ce avec le/la conjoint (e) actuel ?	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si oui		
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée
Césarienne :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée
Césarienne :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée
Césarienne :	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Avez-vous eu <b>des fausses couches dans le couple</b> ?			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI combien :				
À combien de mois de grossesse ?				
<b>Complications de grossesse</b>			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI laquelle ou lesquelles :				
Si vous avez des enfants avec <b>un/une autre compagnon/compagne</b> :				
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée		
Césarienne :		<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée		
Césarienne :		<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Année de naissance :	poids de naissance :	naissance à terme/prématurée		
Césarienne :		<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
Y-a-t-il eu des fausses couches ?			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI combien :				
À combien de mois de grossesse ?				
Complications de grossesse			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI laquelle ou lesquelles :				
<b>Pour les femmes : Avez-vous eu une interruption médicale de grossesse ?</b>				
			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI pour quelle raison :				
Avez-vous eu une <b>interruption volontaire de grossesse</b> ?			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI combien :				
Un de vos enfants est-il <b>porteur d'une malformation</b>			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI laquelle :				
<b>Partie B</b> Y-a-t-il des maladies génétiques dans votre famille proche (frères, sœur, parents, oncles, tantes) ?				
			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON
Si OUI laquelle :				
Avez-vous eu une ou des phlébites ou embolie pulmonaire?			<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON

Est-ce qu'un membre de votre famille proche (frère-sœur-parents) a présenté une ou des phlébites ou embolie pulmonaire?  OUI  NON

Si OUI laquelle ou lesquelles :

Buvez-vous de l'alcool ?  OUI  NON

Si oui combien de verre par semaine :

Fumez-vous du tabac?  OUI  NON

Si OUI combien de cigarettes par jour :

Sinon arrêt, depuis combien de temps ?

Fumez-vous du cannabis?  OUI  NON

Si OUI combien de cigarettes par jour :

Prenez-vous d'autres drogues ?  OUI  NON

### 3 LISTE DE VOS EMPLOIS

#### Comment remplir ?

Nous vous demandons de répondre aux questions concernant votre emploi actuel (ou le plus récent) puis de lister **tous les emplois que vous avez exercés plus de 6 mois** en commençant par les plus récents. N'oubliez pas d'inclure les périodes d'apprentissage, les stages.

#### VOTRE EMPLOI ACTUEL ou LE PLUS RECENT

Nom de l'entreprise : \_\_\_\_\_

Adresse : \_\_\_\_\_

Activité principale de l'entreprise : \_\_\_\_\_

Métier exercé : \_\_\_\_\_

Début de cet emploi : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
MM AAAA

Fin de cet emploi : \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
MM AAAA

1. Vous travaillez à :  Temps plein  Temps partiel ; précisez : \_\_\_\_\_

2. Vous arrive-t-il de travailler de nuit ?  
 OUI  NON ; si OUI à quel rythme ? \_\_\_\_\_

3. Dans le cadre de votre métier actuel, êtes-vous exposée aux rayonnements ionisants ?  
 OUI  NON

4. **POUR LES FEMMES** : Etes-vous amenée à porter des charges supérieures à 15kg ?  
 OUI  NON

Durant votre temps de travail, êtes-vous debout plus des trois quarts de la journée ?  
 OUI  NON

**POUR LES HOMMES** : Etes-vous amené à travailler à proximité immédiate de sources de chaleur/dans une atmosphère chaude?  
 OUI  NON

Durant votre temps de travail, êtes-vous assis plus des trois quarts de la journée ?  
 OUI  NON

5. Etes-vous amenée à manipuler des produits chimiques ?

OUI  NON SI OUI lesquels ?

6. Si arrêt de travail, depuis quand ?

## LISTE DE VOS EMPLOIS PRÉCÉDENTS EXERCES PLUS DE 6 MOIS

	ENTREPRISE	MÉTIER EXERCÉ
<p> <b>EMPLOI N°2</b></p> <p><b>Période :</b>            Date de début : _____ / _____            Date de fin : _____ / _____  <small style="margin-left: 40px;">MM                      AAAA</small></p>	<p><b>Nom de l'entreprise :</b> _____</p> <p><b>Adresse :</b> _____</p> <p>Code postal : _____ Commune : _____</p> <p><b>Activité principale de l'entreprise :</b> _____</p>	<p><b>Métier :</b> _____</p>
<p> <b>EMPLOI N°3</b></p> <p><b>Période :</b>            Date de début : _____ / _____            Date de fin : _____ / _____  <small style="margin-left: 40px;">MM                      AAAA</small></p>	<p><b>Nom de l'entreprise :</b> _____</p> <p><b>Adresse :</b> _____</p> <p>Code postal : _____ Commune : _____</p> <p><b>Activité principale de l'entreprise :</b> _____</p>	<p><b>Métier :</b> _____</p>
<p> <b>EMPLOI N°4</b></p> <p><b>Période :</b>            Date de début : _____ / _____            Date de fin : _____ / _____  <small style="margin-left: 40px;">MM                      AAAA</small></p>	<p><b>Nom de l'entreprise :</b> _____</p> <p><b>Adresse :</b> _____</p> <p>Code postal : _____ Commune : _____</p> <p><b>Activité principale de l'entreprise :</b> _____</p>	<p><b>Métier :</b> _____</p>
<p> <b>EMPLOI N°5</b></p> <p><b>Période :</b>            Date de début : _____ / _____            Date de fin : _____ / _____</p>	<p><b>Nom de l'entreprise :</b> _____</p> <p><b>Adresse :</b> _____</p> <p>Code postal : _____ Commune : _____</p>	<p><b>Métier :</b> _____</p>

#### 4 LISTE DE VOS DOMICILES

##### Comment remplir ?

*Nous vous demandons de répondre aux questions concernant votre domicile actuel (ou le plus récent) ainsi que celles se rapportant à vos domiciles précédents.*

##### VOTRE DOMICILE ACTUEL ou LE PLUS RÉCENT

Adresse : N° :

Voie :

Adresse

Code postal :

Commune :

Date d'entrée dans le domicile :

Type de logement :  Maison  Appartement  Autre, précisez :

Quelle est l'année de construction de votre logement ? :

Sinon, pensez-vous que votre logement a été construit avant 1949 ?  OUI  NON  NE SAIT PAS

Si votre logement est antérieur à 1949, un constat de diagnostic au plomb a-t-il été réalisé ?

OUI  Ne sait pas  NON

Le domicile est-il situé à proximité :

d'une exploitation agricole  d'une industrie en activité  Autre source de nuisance

Précisez :

A quelle distance approximativement :  < 200m  < 2km  >2km

##### VOS DOMICILES PRÉCÉDENTS

Avez-vous déjà vécu dans un logement construit avant 1949 ?

OUI  NON  Ne sait pas

Si oui, à quelle(s) période(s) ?

*Pour chaque période donnez l'année de début et l'année de fin (exemple : 2010-2015)*

Un de vos logements était-il situé dans le même bâtiment qu'une activité professionnelle ?

OUI  NON  Ne sait pas

Si oui, à quelle(s) période(s) et de quel type(s) d'activité(s) s'agissait-il ??

*Pour chaque période donnez l'année de début et l'année de fin (exemple : 2010-2015)*

Avez-vous déjà vécu dans un domicile situé à proximité d'une exploitation agricole ?

OUI  NON  Ne sait pas

Si oui, à quelle(s) période(s) et de quel type(s) d'activité(s) s'agissait-il ??

*Pour chaque période donnez l'année de début et l'année de fin (exemple : 2010-2015)*

A quelle distance approximativement :  < 200m  < 2km  >2km

Avez-vous vécu dans un domicile situé à proximité d'un site industriel en activité (usine, raffinerie, fonderie, incinérateur, verrerie..... ?

OUI  NON  Ne sait pas

Si oui, à quelle(s) période(s) et de quel type(s) d'activité(s) s'agissait-il ??

*Pour chaque période donnez l'année de début et l'année de fin (exemple : 2010-2015)*

A quelle distance approximativement :  < 1km  >1km



## 5 VOS HABITUDES DE VIE

### Comment remplir ?

Indiquez dans les tableaux ci-dessous **vos habitudes quotidiennes et domestiques au cours des douze derniers mois** lors de vos différentes **activités extra-professionnelles** (activités de ménage, de bricolage, ...). Consommez-vous régulièrement certains des produits listés ci-dessous ? à quelle fréquence ?

### HABITUDES ALIMENTAIRES

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Aliments en conserve	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons en cannette	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons en bouteille plastique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aliments réchauffés au micro- onde <b>dans des boîtes en plastique</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fast food	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits sucrés industriel (sodas, barres chocolatées, desserts sucrés...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits allégés, édulcorants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fruits et légumes frais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aliments Bio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plats préparés industriels	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poisson gras (saumon, maquereau, sardines, anchois, hareng...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poissons prédateurs sauvages (Lotte, lamproie, espadon, thon, marlin, requin, bar, brochet...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Poissons d'eau douce (carpes, anguilles, silure...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Grillades/ aliments fumés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<b>jamais</b>	<b>&lt;1/ jour</b>	<b>1/ jour</b>	<b>2 à 4/ jour</b>	<b>&gt;4</b>
Café (tasse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Thé (tasse)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons cola (verre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Boissons énergisantes type Red Bull (verre)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Suivez-vous un régime particulier

OUI  NON

Si oui préciser les motivations et/ou convictions, le type de régime

## PRODUITS MÉNAGERS ET ASSIMILÉS

Au cours des douze derniers mois, avez-vous utilisé certains des produits ménagés listés ci-dessous ?

Si oui, à quelle fréquence ?

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Produits d'entretien (cuisine, salle de bain, sols, ...) sous forme de sprays ou d'aérosol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits détachants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eau de javel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cires à meubles ou à parquets	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Parfums d'ambiance, encens, bougies parfumées, papier d'Arménie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insecticide	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## PRODUITS COSMÉTIQUES ET PRODUITS D'HYGIÈNE

Durant les douze derniers mois, avez-vous utilisé sur vous-même certains des produits cosmétiques listés ci-dessous ? Si oui, à quelle fréquence ?

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Teintures capillaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits <b>cosmétiques traditionnels (khôl, surma, kajal, tiro)</b>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sprays, laques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Shampoings anti-poux, produits répulsifs contre les insectes à usage cutané	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## PRODUITS DE BRICOLAGE

Au cours des douze derniers mois, avez-vous utilisé des produits de bricolage listés ci-dessous ? Si oui, à quelle fréquence ?

	Plusieurs fois par semaine	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Peintures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vernis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colles, résines	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nettoyants et diluants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits décapants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de protection du bois	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## PRODUITS DE SOIN AUX PLANTES ET AUX ANIMAUX

Durant les douze derniers mois, avez-vous utilisé certains des produits de soin destinés aux plantes (d'intérieur ou du jardin) ou aux animaux listés ci-dessous ? Si oui, à quelle fréquence ?

	Plusieurs fois par semaine	Plus d'une fois par mois	Moins d'une fois par mois	Jamais
Produits antiparasitaires pour animaux domestiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Insecticides pour plantes d'intérieur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de traitement des maladies des plantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de lutte contre les nuisibles (insectes, rongeurs,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## VOS COMMENTAIRES

**Avez-vous des commentaires ou des informations que vous jugez important de nous transmettre ?**

**Merci d'avoir rempli ce questionnaire.**

Approuvé par **Comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille** obtenu le 17/06/2019 : après audition le comité a jugé que le projet ne pose pas de problème éthique ou règlementaire.

Formulaire du recueil de consentement (en 2 exemplaires)

« **Etude épidémiologique descriptive, des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles au CPMA, à l'APHM.** »

Le Professeur J. Perrin, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (APHM), Laboratoire de Biologie de la conception, investigateur principal m'a proposé que les données d'expositions environnementales recueillies dans le cadre de ma prise en charge en assistance médicale à la procréation, soit analysées après anonymisation pour une étude intitulée : « **Etude épidémiologique descriptive, des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles au CPMA, à l'APHM.** »

J'ai bien pris connaissance des informations orales m'expliquant l'étude mentionnée ci-dessus. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées.

J'atteste que je suis affilié à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. J'ai noté que les données analysées lors de cette étude demeureront strictement confidentielles et anonymes.

J'accepte le traitement informatisé des données qui me concernent en conformité avec les dispositions de la loi n°2004-801 du 6 août 2004 relative à la protection des personnes et modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. J'ai noté que je pourrai exercer mon droit d'accès et de rectification garanti par les articles 39 et 40 de cette loi en m'adressant auprès du Professeur J. Perrin.

J'ai compris que je pouvais refuser que mes données d'expositions soient analysées dans cette étude sans conséquence pour moi, et que je pourrai retirer mon consentement à tout moment (avant et en cours d'étude) sans avoir à me justifier et sans conséquence.

Compte tenu des informations qui m'ont été transmises, j'accepte librement et volontairement de participer à l'étude intitulée : « **Etude épidémiologique descriptive, des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles au CPMA, à l'APHM.** ».

Mon consentement ne décharge pas l'investigateur de ses responsabilités à mon égard.

Fait à..... Le.....

En deux exemplaires originaux

Participant à l'étude

Investigateur principal

Nom Prénom

Nom Prénom

Signature :

Signature :

*(Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé)*

**En cas d'incapacité de lecture et /ou d'écriture chez un participant en état de donner son consentement, prévoir la mention suivante :** " En l'absence d'autonomie de lecture et d'écriture de M..... Mme..... , la tierce personne ci-dessous identifiée, totalement indépendante de l'investigateur et du promoteur, atteste avoir personnellement et fidèlement lu au participant la notice d'information et le présent formulaire de consentement et recueilli son accord pour signer ci-dessous en son nom ". **Si ce cas n'est pas prévu dans le formulaire de consentement, il convient d'inscrire dans les critères d'exclusion les personnes en état de donner son consentement mais présentant une incapacité de lecture/d'écriture.**

Matériel supplémentaire 3 :

Composition des catégories de facteurs de risque reprotoxiques autodéclarés :

<b>Facteurs de risques auto-déclarés reprotoxiques considérées avec un bon niveau de preuve</b>	<b>Réponses au questionnaire</b>
Produits phytosanitaires	Insecticides ménagers tous les jours - Produits antipoux tous les jours - Produits de soins aux plantes et aux animaux plusieurs fois par semaine ou plus d'une fois par mois - Expositions chimiques auto-déclarées professionnelles aux pesticides
Substances psychoactives et associées	Alcool ( $\geq 7$ verres/ semaines chez les femmes, $\geq 10$ verres/semaine chez les hommes) – Tabac ( $\geq 10$ cigarettes/jour) – Cannabis – Tabagisme passif
Chaleur	Pour l'homme : Position assise plus de $\frac{3}{4}$ de la journée - Expositions auto-déclarées professionnelles à la chaleur
Métaux lourds	Consommation de poissons prédateurs, tous les jours ou plusieurs fois par semaine (lotte, lamproie, espadon, thon, marlin, requin, bar, brochet...) – Produits cosmétiques traditionnels, tous les jours (khôl, surma, kajal, tiro)
Solvants	Produits de bricolage, plusieurs par semaine ou plus d'une fois par mois – Expositions chimique auto-déclarées professionnelles à la peinture et aux solvants
Pollution de l'air intérieur et COV (composés organiques volatils)	Produits ménagers, tous les jours - Expositions chimiques professionnelles auto-déclarées aux produits ménagers
HAP (hydrocarbures aromatiques polycycliques)	Grillades, tous les jours ou plusieurs fois par semaine – Utilisations de parfums d'ambiance ou apparentés, tous les jours – Expositions chimique professionnelles auto-déclarées aux produits pétroliers, gaz d'échappement, fumé de soudage
IMC > 25	Index de masse corporel > 25 kg/m <sup>2</sup>
Travail de nuit	Auto-déclaré occasionnel ou régulier

## Références bibliographiques

1. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, Wyns C, Mocanu E, Motrenko T, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open*. 2020;2020(1):hoz038.
2. Buck Louis GM, Lynch CD, Cooney MA. Environmental influences on female fecundity and fertility. *Semin Reprod Med*. juill 2006;24(3):147- 55.
3. Swan SH. Does our environment affect our fertility? Some examples to help reframe the question. *Semin Reprod Med*. juill 2006;24(3):142- 6.
4. Ma Y, He X, Qi K, Wang T, Qi Y, Cui L, et al. Effects of environmental contaminants on fertility and reproductive health. *J Environ Sci China*. mars 2019;77:210- 7.
5. Impact de l'environnement sur le fœtus, CNGOF 2014.pdf. [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/patientes/presse/186-2014>
6. Guide\_pratique\_distilbène\_2018\_complet.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: [https://syngof.fr/wp-content/uploads/2018/11/guide\\_pratique\\_des\\_2018\\_complet.pdf](https://syngof.fr/wp-content/uploads/2018/11/guide_pratique_des_2018_complet.pdf)
7. Slama R, Cordier S. [Impact of chemical and physical environmental factors on the course and outcome of pregnancy]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. sept 2013;42(5):413- 44.
8. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health Glob Access Sci Source*. 15 janv 2013;12:6.
9. Thulstrup AM, Bonde JP. Maternal occupational exposure and risk of specific birth defects. *Occup Med Oxf Engl*. déc 2006;56(8):532- 43.
10. Scott-Goodwin AC, Puerto M, Moreno I. Toxic effects of prenatal exposure to alcohol, tobacco and other drugs. *Reprod Toxicol Elmsford N*. 2016;61:120- 30.
11. Vrijheid M, Casas M, Gascon M, Valvi D, Nieuwenhuijsen M. Environmental pollutants and child health-A review of recent concerns. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(4- 5):331- 42.
12. Jørgensen KT, Jensen MS, Toft GV, Larsen AD, Bonde JP, Hougaard KS. Risk of cryptorchidism among sons of horticultural workers and farmers in Denmark. *Scand J Work Environ Health*. 1 mai 2014;40(3):323- 30.
13. Henrotin J-B, Picot C, Bouslama M, Collot-Fertey D, Radauceanu A, Labro M, et al. Reproductive disorders in hairdressers and cosmetologists: a meta-analytical approach. *J Occup Health*. 2015;57(6):485- 96.
14. SF-DOHAD - Qui sommes nous ? [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <http://sf-dohad.fr/>
15. Charles M-A. Importance de la théorie des origines développementales de la santé (DOHaD) pour les inégalités sociales de santé. /data/revues/03987620/v61sS3/S0398762013002848/ [Internet]. 26 juill 2013 [cité 19 mai 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/824787>

16. Chiapperino L. L'épigénétique et le concept DOHaD. Vers de nouvelles temporalités de la médecine « personnalisée » ? Rev MÉDICALE SUISSE. 2017;3.
17. Lane M, Robker RL, Robertson SA. Parenting from before conception. Science. 15 août 2014;345(6198):756- 60.
18. A S. POHaD: Why We Should Study Future Fathers. Environ Epigenetics [Internet]. 26 avr 2018 [cité 19 mai 2020];4(2). Disponible sur: [https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29732171/?from\\_term=Soubry+2018&from\\_pos=2](https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.proxy.insermbiblio.inist.fr/29732171/?from_term=Soubry+2018&from_pos=2)
19. Committee Opinion No. 575: Exposure to Toxic Environmental Agents. Obstet Gynecol. oct 2013;122(4):931- 5.
20. Anses : recommandations en vue de réduire l'exposition à cinq substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-publie-ses-recommandations-en-vue-de-reduire-lexposition-cinq-substances>
21. Appel de la FIGO sur l'impact des produits chimiques toxiques sur la santé reproductive.pdf. [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: [https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/French\\_FIGO\\_Opinion.pdf](https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/French_FIGO_Opinion.pdf)
22. Rehman R, Zahid N, Amjad S, Baig M, Gazzaz ZJ. Relationship Between Smoking Habit and Sperm Parameters Among Patients Attending an Infertility Clinic. Front Physiol. 2019;10:1356.
23. Ould Hamouda S, Perrin J, Achard V, Courbière B, Grillo J-M, Sari-Minodier I. [Association between sperm abnormalities and occupational environment among male consulting for couple infertility]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). janv 2016;45(1):1- 10.
24. Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. Andrology. 2016;4(4):648- 61.
25. Rao M, Zhao X-L, Yang J, Hu S-F, Lei H, Xia W, et al. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. Asian J Androl. août 2015;17(4):668- 75.
26. La Maestra S, De Flora S, Micale RT. Effect of cigarette smoke on DNA damage, oxidative stress, and morphological alterations in mouse testis and spermatozoa. Int J Hyg Environ Health. janv 2015;218(1):117- 22.
27. Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Shayeb AG, Bonde JP, Jensen TK, et al. BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. Hum Reprod Update. juin 2013;19(3):221- 31.
28. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. Hum Fertil Camb Engl. avr 2019;22(1):2- 25.
29. Mínguez-Alarcón L, Souter I, Williams PL, Ford JB, Hauser R, Chavarro JE, et al. Occupational factors and markers of ovarian reserve and response among women at a fertility centre. Occup Environ Med. 2017;74(6):426- 31.

30. Mumford SL, Chavarro JE, Zhang C, Perkins NJ, Sjaarda LA, Pollack AZ, et al. Dietary fat intake and reproductive hormone concentrations and ovulation in regularly menstruating women. *Am J Clin Nutr.* mars 2016;103(3):868- 77.
31. Teysseire R, Brochard P, Sentilhes L, Delva F. Identification and Prioritization of Environmental Reproductive Hazards: A First Step in Establishing Environmental Perinatal Care. *Int J Environ Res Public Health.* 28 2019;16(3).
32. Fan D, Liu L, Xia Q, Wang W, Wu S, Tian G, et al. Female alcohol consumption and fecundability: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep.* 23 2017;7(1):13815.
33. Braga DP de AF, Halpern G, Figueira R de CS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril.* 1 janv 2012;97(1):53- 9.
34. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* févr 2003;79(2):330- 9.
35. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Aschengrau A, Wise LA. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2019;34(3):558- 67.
36. Li Y, Lin H, Ma M, Li L, Cai M, Zhou N, et al. Semen quality of 1346 healthy men, results from the Chongqing area of southwest China. *Hum Reprod Oxf Engl.* févr 2009;24(2):459- 69.
37. Mohamad Al-Ali B, Eredics K. Synergistic effects of cigarette smoking and varicocele on semen parameters in 715 patients. *Wien Klin Wochenschr.* juill 2017;129(13- 14):482- 6.
38. Triocon G, Tailland M-L, Faillie J-L, Bolzinger E, Mercier G, Ripart S, et al. [In vitro fertilization and smoking: use of urinary cotinine and expired air carbon monoxide measurements]. *Gynecol Obstet Fertil.* nov 2006;34(11):1043- 50.
39. Hsiao P, Clavijo RI. Adverse Effects of Cannabis on Male Reproduction. *Eur Urol Focus.* 2018;4(3):324- 8.
40. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med.* 2016;89(2):175- 91.
41. Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2005;20(9):2531- 5.
42. Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod Oxf Engl.* sept 2011;26(9):2525- 31.
43. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'Institut de Veille Sanitaire février 2012 : enjeux environnementaux pour la fertilité humaine / Weekly epidemiological bulletin of the Institut de Veille Sanitaire (Health Watch Institute) France February 2012: environmental challenges for human fertility.pdf.
44. Hu Y, Ji L, Zhang Y, Shi R, Han W, Tse LA, et al. Organophosphate and Pyrethroid Pesticide Exposures Measured before Conception and Associations with Time to Pregnancy in Chinese Couples Enrolled in the Shanghai Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2018;126(7):077001.



45. De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl.* oct 2009;30(5):566- 79.
46. Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma J-A, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med.* oct 2008;65(10):708- 14.
47. Wennborg H, Bodin L, Vainio H, Axelsson G. Solvent use and time to pregnancy among female personnel in biomedical laboratories in Sweden. *Occup Environ Med.* avr 2001;58(4):225- 31.
48. Ianos O, Sari-Minodier I, Villes V, Lehucher-Michel M-P, Loundou A, Perrin J. Meta-Analysis Reveals the Association Between Male Occupational Exposure to Solvents and Impairment of Semen Parameters. *J Occup Environ Med.* 2018;60(10):e533- 42.
49. Stock D, Knight JA, Raboud J, Cotterchio M, Strohmaier S, Willett W, et al. Rotating night shift work and menopausal age. *Hum Reprod Oxf Engl.* 01 2019;34(3):539- 48.
50. Lawson CC, Whelan EA, Lividoti Hibert EN, Spiegelman D, Schernhammer ES, Rich-Edwards JW. Rotating shift work and menstrual cycle characteristics. *Epidemiol Camb Mass.* mai 2011;22(3):305- 12.
51. Ortiz Á, Espino J, Bejarano I, Lozano GM, Monllor F, García JF, et al. The correlation between urinary 5-hydroxyindoleacetic acid and sperm quality in infertile men and rotating shift workers. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 8 nov 2010;8:138.
52. Ghayda RA, Williams PL, Chavarro JE, Ford JB, Souter I, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol S concentrations: Potential predictors of and associations with semen quality parameters among men attending a fertility center. *Environ Int.* 2019;131:105050.
53. Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* avr 2018;36(4):459- 71.
54. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, Sobaleva S, Oteng-Ntim E, El-Toukhy T. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* oct 2011;23(4):421- 39.
55. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 01 2019;25(4):439- 51.
56. Greene RM, Pisano MM. Developmental toxicity of e-cigarette aerosols. *Birth Defects Res.* 9 août 2019;
57. Kaiser MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. *Toxicology.* 15 2016;365:67- 75.
58. Schubert J, Müller FD, Schmidt R, Luch A, Schulz TG. Waterpipe smoke: source of toxic and carcinogenic VOCs, phenols and heavy metals? *Arch Toxicol.* nov 2015;89(11):2129- 39.
59. Dong RH, Zhang H, Zhang MR, Chen JS, Wu M, Li SG, et al. Association between Phthalate Exposure and the Use of Plastic Containers in Shanghai Adults. *Biomed Environ Sci BES.* oct 2017;30(10):727- 36.

60. Chiu YH, Afeiche MC, Gaskins AJ, Williams PL, Petrozza JC, Tanrikut C, et al. Fruit and vegetable intake and their pesticide residues in relation to semen quality among men from a fertility clinic. *Hum Reprod Oxf Engl*. juin 2015;30(6):1342- 51.
61. Chiu Y-H, Gaskins AJ, Williams PL, Mendiola J, Jørgensen N, Levine H, et al. Intake of Fruits and Vegetables with Low-to-Moderate Pesticide Residues Is Positively Associated with Semen-Quality Parameters among Young Healthy Men. *J Nutr*. 2016;146(5):1084- 92.
62. Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, Bellavia A, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Ford JB, et al. Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing in vitro fertilization. *Environ Int*. 2019;126:355- 62.
63. Deng T, Du Y, Wang Y, Teng X, Hua X, Yuan X, et al. The associations of urinary phthalate metabolites with the intermediate and pregnancy outcomes of women receiving IVF/ICSI treatments: A prospective single-center study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 30 janv 2020;188:109884.
64. Erythropel HC, Maric M, Nicell JA, Leask RL, Yargeau V. Leaching of the plasticizer di(2-ethylhexyl)phthalate (DEHP) from plastic containers and the question of human exposure. *Appl Microbiol Biotechnol*. déc 2014;98(24):9967- 81.
65. Rastkari N, Jeddi MZ, Yunesian M, Ahmadkhaniha R. Effect of sunlight exposure on phthalates migration from plastic containers to packaged juices. *J Environ Health Sci Eng*. juin 2018;16(1):27- 33.
66. Peng C-Y, Tsai E-M, Kao T-H, Lai T-C, Liang S-S, Chiu C-C, et al. Canned food intake and urinary bisphenol a concentrations: a randomized crossover intervention study. *Environ Sci Pollut Res Int*. sept 2019;26(27):27999- 8009.
67. Zhou Q, Jin Z, Li J, Wang B, Wei X, Chen J. A novel air-assisted liquid-liquid microextraction based on in-situ phase separation for the HPLC determination of bisphenols migration from disposable lunch boxes to contacting water. *Talanta*. 1 nov 2018;189:116- 21.
68. Russo G, Barbato F, Cardone E, Fattore M, Albrizio S, Grumetto L. Bisphenol A and Bisphenol S release in milk under household conditions from baby bottles marketed in Italy. *J Environ Sci Health B*. 1 févr 2018;53(2):116- 20.
69. Yang CZ, Yaniger SI, Jordan VC, Klein DJ, Bittner GD. Most plastic products release estrogenic chemicals: a potential health problem that can be solved. *Environ Health Perspect*. juill 2011;119(7):989- 96.
70. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 462: Moderate caffeine consumption during pregnancy. *Obstet Gynecol*. août 2010;116(2 Pt 1):467- 8.
71. Karmon AE, Toth TL, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Tanrikut C, Wright DL, et al. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. *Andrology*. 2017;5(2):354- 61.
72. Boudoures AL, Chi M, Thompson A, Zhang W, Moley KH. The effects of voluntary exercise on oocyte quality in a diet-induced obese murine model. *Reprod Camb Engl*. mars 2016;151(3):261- 70.

73. Poissons et produits de la pêche : synthèse des recommandations de l'Agence | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/poissons-et-produits-de-la-peche-synthese-des-recommandations-de-lagence>
74. What Pregnant Women and Parents Should Know about Eating Fish - French Letter | FDA [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.fda.gov/media/119064>
75. Qu'est-ce que le PNNS ? | Manger Bouger [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/PNNS/Le-PNNS/Qu-est-ce-que-le-PNNS>
76. Braun JM, Just AC, Williams PL, Smith KW, Calafat AM, Hauser R. Personal care product use and urinary phthalate metabolite and paraben concentrations during pregnancy among women from a fertility clinic. *J Expo Sci Environ Epidemiol.* oct 2014;24(5):459- 66.
77. Nassan FL, Coull BA, Gaskins AJ, Williams MA, Skakkebaek NE, Ford JB, et al. Personal Care Product Use in Men and Urinary Concentrations of Select Phthalate Metabolites and Parabens: Results from the Environment And Reproductive Health (EARTH) Study. *Environ Health Perspect.* 18 2017;125(8):087012.
78. Palomba S, Falbo A, Valli B, Morini D, Villani MT, Nicoli A, et al. Physical activity before IVF and ICSI cycles in infertile obese women: an observational cohort study. *Reprod Biomed Online.* juill 2014;29(1):72- 9.
79. ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod Oxf Engl.* mars 2010;25(3):578- 83.
80. Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, Gaskins AJ. Caffeine, alcohol, smoking, and reproductive outcomes among couples undergoing assisted reproductive technology treatments. *Fertil Steril.* 1 sept 2018;110(4):587- 92.
81. Boedt T, Dancet E, Lie Fong S, Peeraer K, De Neubourg D, Pelckmans S, et al. Effectiveness of a mobile preconception lifestyle programme in couples undergoing in vitro fertilisation (IVF): the protocol for the PreLiFe randomised controlled trial (PreLiFe-RCT). *BMJ Open.* 30 2019;9(7):e029665.
82. Christiaens A, Sari-Minodier I, Tardieu S, Ianos O, Adnot S, Courbiere B, et al. A pilot study about infertile men's awareness of their reprotoxic exposures and the intervention of occupational medicine to assess them. *Basic Clin Androl.* 10 août 2016;26(1):9.
83. Nouiakh N, Jos S-L, Sunyach C, Paulmyer-Lacroix O, Sari-Minodier I, Metzler-Guillemain C, Saïas-Magnan J, Courbiere B, Perrin J. Les couples infertiles méconnaissent et sous-estiment leurs expositions aux facteurs reprotoxiques domestiques et professionnels. Communication personnelle. 23ème journée de la Fédération Française d'Etude de la Reproduction, Lyon, (France), septembre 2018.
84. Ventimiglia E, Montorsi F, Salonia A. Comorbidities and male infertility: a worrisome picture. *Curr Opin Urol.* mars 2016;26(2):146- 51.
85. Šlachtová H, Jiřík V, Tomášek I, Tomášková H. Environmental and Socioeconomic Health Inequalities: a Review and an Example of the Industrial Ostrava Region. *Cent Eur J Public Health.* 2016;24 Suppl:S26- 32.

86. CITP 08.pdf [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.ilo.org/public/french/bureau/stat/isco/docs/resol08.pdf>
87. Nomenclature d'activités française – NAF rév. 2 | Insee [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/information/2120875>
88. Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers E a. P. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med.* mars 2011;68(3):197- 204.
89. Norlén F, Gustavsson P, Wiebert P, Rylander L, Westgren M, Plato N, et al. Occupational exposure to organic particles and combustion products during pregnancy and birth outcome in a nationwide cohort study in Sweden. *Occup Environ Med.* 1 août 2019;76(8):537- 44.
90. 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.
91. Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 28 2017;16(1):82.
92. Quraishi SM, Lin PC, Richter KS, Hinckley MD, Yee B, Neal-Perry G, et al. Ambient Air Pollution Exposure and Fecundability in Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Environ Epidemiol Phila Pa.* févr 2019;3(1).
93. Gaskins AJ, Fong KC, Abu Awad Y, Di Q, Mínguez-Alarcón L, Chavarro JE, et al. Time-Varying Exposure to Air Pollution and Outcomes of in Vitro Fertilization among Couples from a Fertility Clinic. *Environ Health Perspect.* 2019;127(7):77002.
94. Boulet SL, Zhou Y, Shriber J, Kissin DM, Strosnider H, Shin M. Ambient air pollution and in vitro fertilization treatment outcomes. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2 oct 2019;34(10):2036- 43.
95. Kang J, Lee JY, Song H, Shin SJ, Kim J. Association between in vitro fertilization success rate and ambient air pollution: a possible explanation of within-year variation of in vitro fertilization success rate. *Obstet Gynecol Sci.* janv 2020;63(1):72- 9.
96. Delva F, Manangama G, Brochard P, Teyssiere R, Sentilhes L. The ARTEMIS Center: An Environmental Health Prevention Platform Dedicated to Reproduction. *Int J Environ Res Public Health.* 21 2020;17(3).
97. Teyssiere R, Manangama G, Baldi I, Carles C, Brochard P, Bedos C, et al. Assessment of residential exposures to agricultural pesticides: A scoping review. *PLoS One.* 2020;15(4):e0232258.
98. AtmoSud [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.atmosud.org/>
99. Les Guides de l'URPS ML – URPS Médecins Libéraux PACA [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur: [http://www.urps-ml-paca.org/?page\\_id=2400](http://www.urps-ml-paca.org/?page_id=2400)

**Comité d'éthique de l'université d'Aix-Marseille**

Objet : Avis du Comité d'éthique.  
N/Réf dossier : 2018-13-06-004  
Dossier suivi par : DRV-Audrey Janssens

Pièce(s) jointe(s) : 1 document

Marseille, le lundi 17 juin 2019

Le projet de recherche présenté par l'investigateur principal PERRIN Jeanne, PU-PH, Docteur en Médecine (DES Biologie Médicale), Docteur en Sciences à l'APHM- CHU la Conception et l'investigateur secondaire, PRADES Ségolène, Interne en Biologie médicale, spécialité Biologie de la reproduction à l'Université d'Aix-Marseille, intitulé « **Etude épidémiologique descriptive, des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles au CPMA, à l'APHM** » a été soumis pour avis au Comité d'éthique en sa séance du jeudi 13 juin 2019.

Après audition des rapporteurs le comité a jugé que le projet ne pose pas de problème éthique ou réglementaire.

Le Comité d'éthique de l'Université d'Aix-Marseille émet donc un avis favorable.

Le Président du Comité d'éthique

Pierre-Jean Weiller



# Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM



**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

04 91 38 19 28

dpo@ap-hm.fr

Le jeudi 27 février 2020

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

04 91 38 16 20

rss@ap-hm.fr

Mme Ségolène PRADES ,

La fiche de déclaration du Traitement :

«« Etude épidémiologique descriptive, des expositions reprotoxiques chez les couples infertiles au CPMA, à l'APHM. »»

dont vous avez la responsabilité de mise en œuvre, est inscrite au registre RGPD/Ap-Hm sous le numéro :

**2020-27**

Vous pouvez considérer l'utilisation de ce traitement comme en règle de déclaration vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données.

Toute modification du traitement dans ses modalités, aspects techniques ou finalité rendrait cette déclaration obsolète et doit être signalée. Elle devra alors faire l'objet d'une nouvelle déclaration avant toute mise en œuvre. Le manquement à cette obligation mettrait en cause votre responsabilité à titre personnel.

Nous sommes à votre disposition pour tout renseignement complémentaire et vous adressons nos sincères salutations.

**Pr. Xavier THIRION**

Délégué à la Protection des Données de l'AP-HM

**Philippe TOURRON**

Délégué à la Protection des Données adjoint

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*

❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*

❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*

❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*

## **Etude épidémiologique des expositions reprotoxiques des couples infertiles au CPMA, à Marseille**

---

Contexte : De nombreuses études ont fait état des effets délétères des expositions reprotoxiques environnementales sur la fertilité masculine ou féminine ; néanmoins, le dépistage des expositions reprotoxiques reste peu réalisé dans la pratique actuelle.

Objectif : Identifier les facteurs de risque reprotoxiques (FRR), comportementales, domestiques, environnementales et professionnels chez les patients infertiles.

Conception : Étude monocentrique prospective.

Patients : Femmes et hommes suivant un traitement en assistance médicale à la procréation (AMP), au CHU de l'hôpital de la Conception à Marseille.

Intervention : Les patients ont rempli un auto-questionnaire pour recueillir des informations sur i) les différents types d'expositions reprotoxiques, et ii) la fréquence et l'intensité des expositions (approche qualitative et semi-quantitative).

Principales mesures des résultats : Les FRR identifiés chez les patients ont été classés en deux catégories : "reconnu" et "suspecté", défini par une recherche bibliographique.

Résultats : Sur 1090 patients infertiles vus en consultation pour un traitement d'AMP, nous en avons inclus 810. Les résultats montrent que 95,8 % des femmes et 97 % des hommes déclarent un FRR reconnu ou suspecté. Le nombre de FRR reconnu par patient est généralement compris entre 1 et 3. Les principaux FRR reconnus autodéclarés chez les hommes sont dus à l'exposition aux solvants, à la chaleur, aux substances psychoactives et à un IMC>25 ; chez les femmes, à l'exposition à un air intérieur de mauvaise qualité, aux substances psychoactives et à un IMC>25.

Conclusions : Presque tous les patients stériles sont exposés à au moins une substance reconnue ou suspectée de FRR. Nos résultats suggèrent que si le dépistage individuel de chacun était fait avant un traitement d'AMP, la plupart des patients pourraient agir sur un nombre de FRR modifiable, dans le but d'augmenter leurs chances de grossesse naturelle et d'améliorer les résultats en AMP.

Mots clés : Exposition environnementale, exposition professionnelle, infertilité, assistance médicale à la procréation.