



HAL
open science

Impact des expositions environnementales professionnelles et extraprofessionnelles sur les résultats de fécondation in vitro : cohorte prospective au CHU de Bordeaux

Solweig Lagnier

► To cite this version:

Solweig Lagnier. Impact des expositions environnementales professionnelles et extraprofessionnelles sur les résultats de fécondation in vitro : cohorte prospective au CHU de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-02894012

HAL Id: dumas-02894012

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02894012>

Submitted on 8 Jul 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.

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2020

Thèse n° 41

MÉMOIRE DE DES DE BIOLOGIE MÉDICALE TENANT LIEU DE THÈSE
D'EXERCICE POUR L'OBTENTION DU

**DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN
PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par : LARGNIER Solweig

Née le 01 Février 1993 à Châlons en Champagne (51)

Le 25 Mars 2020

**IMPACT DES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES
PROFESSIONNELLES ET EXTRA-PROFESSIONNELLES SUR
LES RÉSULTATS DE FÉCONDATION *IN VITRO* : COHORTE
PROSPECTIVE AU CHU DE BORDEAUX**

Sous la direction du Dr Chansel-Debordeaux Lucie

Jury

Pr Véronique DUBOIS
Dr Aline PAPAXANTHOS
Pr Clément JIMENEZ
Dr Fleur DELVA
Dr Juliette CHAUVEL
Dr Lucie CHANSEL-DEBORDEAUX

Présidente
Membre
Membre
Membre
Membre
Directrice

Titre : Impact des expositions environnementales professionnelles et extra-professionnelles sur les résultats de fécondation *in vitro* : cohorte prospective au CHU de Bordeaux.

Résumé :

Introduction : Depuis de nombreuses années, la communauté scientifique évalue la fertilité humaine et le constat est une baisse potentielle de la fertilité dans sa globalité. De plus en plus d'études s'intéressent ainsi aux effets de certains toxiques environnementaux sur la fertilité. L'objectif principal de notre étude est de chercher à déterminer les effets éventuels des expositions environnementales professionnelles et extraprofessionnelles sur les critères de succès d'assistance médicale à la procréation (AMP) ainsi que sur les caractéristiques féminines et masculines liées à la fertilité. **Matériels et méthodes** : Il s'agit d'une cohorte prospective non interventionnelle avec comparaison des couples exposés versus les couples non exposés en déterminant au préalable un seuil d'exposition. La population d'étude correspond à l'ensemble des couples en parcours d'AMP au CHU de Bordeaux (n=115). Les données d'analyses sont recueillies *via* un questionnaire distribué aux couples le jour de la ponction ovocytaire. Le critère d'évaluation principale est le taux de grossesse clinique par ponction. **Résultats** : Aucune différence significative n'est retrouvée entre les couples exposés et les non exposés, quelle que soit l'exposition (professionnelle et extra-professionnelle) sur l'ensemble des critères étudiés. **Conclusion** : Notre étude n'a pas permis d'identifier l'impact de l'exposition environnementale sur les critères liés à la fertilité. Néanmoins, il est nécessaire de continuer les travaux sur le sujet pour améliorer les connaissances scientifiques concernant l'effet des toxiques de l'environnement sur la fertilité et renforcer la mise en place d'actions de prévention auprès des couples en parcours d'AMP.

Mots clés : expositions environnementales, ART, grossesse clinique, fertilité

Title: Environmental impact on outcomes of assisted reproductive technology: prospective cohort in Bordeaux University Hospital Center.

Abstract:

Introduction: A lot of environmental factors can influence our own health and fertility. These last few years, their mechanism and method have been more and more described in scientific literature. In parallel, we can also observe a decrease in fertility in the general population. Our goal is to assess the relationship between environmental risk factors and assisted reproductive technology (ART) outcomes and parameters of men and women fertility. **Methodology:** Prospective cohort in Bordeaux University Hospital Center. The population studied is patients exposed to environmental risk factors vs non exposed patients (couples involved in ART procedure) (n=115). Exposure is evaluated by a questionnaire given to the patients before ovarian puncture. Primary study endpoint is clinical pregnancy rate by puncture. **Results:** No *significant difference* was observed between patients exposed vs patients non exposed on all studied criteria (primary and secondary). **Conclusion:** Our study has not identified any influence of environmental factors on ART outcomes or women and men fertility. Further studies are needed in order to improve scientific knowledge about the effects of environmental factors on fertility and to create preventive measures for couples ongoing ART procedures.

Keywords: environmental exposure, ART, clinical pregnancy, fertility

Remerciements

À Madame le Professeur Véronique Dubois,

Je suis très honorée de votre présence dans mon jury de thèse.

Malgré le sujet éloigné de votre domaine, vous avez accepté d'en être la présidente ; je vous en suis très reconnaissante.

Veuillez recevoir l'expression de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À Monsieur le professeur Clément Jimenez,

Je vous remercie pour votre présence parmi les membres du jury. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées durant ces deux derniers semestres. Votre savoir et votre expérience en biologie de la reproduction sont exemplaires et je suis très honorée d'avoir pu travailler à vos côtés durant mon internat. De plus, je ne suis pas prête d'oublier vos nombreuses blagues et ces déjeuners plus drôles les uns que les autres à l'internat...

Soyez assuré de ma profonde reconnaissance et de mon grand respect.

À Madame le docteur Aline Papaxanthos,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, je vous en remercie. Merci pour tous les semestres d'internat passés sous votre direction. Votre rigueur et votre précision sont un exemple. Je vous remercie également pour votre bienveillance à mon égard. Veuillez recevoir le témoignage de ma respectueuse considération.

À Madame le docteur Fleur Delva,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je te remercie sincèrement pour tes précieux conseils tout au long de l'élaboration de ce projet. Merci pour ta disponibilité et ton expérience.

Sois assurée de ma sincère gratitude et de mon profond respect.

À ma directrice de thèse, Madame le docteur Lucie Chansel-Debordeaux,

Je t'adresse mes plus profonds remerciements Lucie. Ta disponibilité et ton enseignement m'ont été des plus précieux. Merci de m'avoir accompagnée avec patience et gentillesse tout au long de ce projet depuis le mémoire jusqu'à la thèse. Un immense merci également pour ta rigueur et la formation que tu m'as apportée durant mon internat, je suis très fière d'avoir pu travailler à tes côtés.

Sois assurée de mon plus profond respect et de mes sincères remerciements.

À Madame le docteur Juliette Chauvel,

Juliette, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Ta disponibilité et ta gentillesse ont fait de toi une assistante exemplaire, tu as toujours su être présente pour les internes. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir donné envie de faire de la PMA et de me spécialiser, en effet je ne suis pas prête d'oublier cette première visite du labo où tu m'as montré ce monde inconnu de la biologie de la reproduction. Je me rappelle encore mes yeux ébahis devant l'Embryoscope et ces premiers embryons que j'ai eu la chance d'observer à tes côtés. A ces nombreuses heures passées dans ton bureau à discuter de la PMA (ou pas !!) 😊
Encore un grand merci, je te souhaite plein de bonheur avec ta petite Anna.

À l'ensemble du service de biologie de la reproduction,

À **Carole**, merci pour ces débuts de formation en spermio, je suis très fière d'être ta première interne formée à évaluer tous ces petits champions ! Merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur au quotidien.

À **Marianne et Anna**, merci pour votre joie de vivre et votre bienveillance. A toutes vos petites recettes (de gratons ou d'œufs au lait) que je ne suis pas prête d'oublier. Je vous souhaite à toutes les deux une belle retraite.

À **Monique**, merci pour ta gentillesse et ta bienveillance auprès des internes. Le service est vraiment différent sans toi. Tu as été une cadre formidable.

À **Edouard**, merci pour ta bonne humeur et ta disponibilité au quotidien.

À **Volcy**, merci pour ta rigueur et ta gentillesse. A toutes ces lectures d'embryons et de blastos au labo !

À **Jean-François, Maïté, Marie-Caroline P, Sylvie et Hervé**, vous êtes nos experts de la fécondation *in vitro*. Merci pour votre formation, votre patience et votre disponibilité. Vous m'avez formé avec rigueur et technique, je vous en remercie chaleureusement (même si j'oubliais souvent des papiers...).

Aux secrétaires : **Patricia**, à ta bonne humeur au quotidien (tu nous as toujours aidé, notamment à chercher les dossiers introuvables) ; **Marie-Caroline**, à ta gentillesse (je te promets que j'irai voir un jour Etienne Daho) ; **Corinne**, à ta disponibilité. Merci d'avoir contribué à la distribution de tous mes questionnaires.

Aux techniciennes du CECOS, **Cathy, Pascale et Véro** : vous avez toujours été présentes à la moindre question, merci pour votre gentillesse.

À l'ensemble de l'équipe de biologie de la reproduction de Jean-Villar, merci pour ce semestre passé avec vous. **Stéphane, Virginie, Brigitte, Martha, Nadine, Mireille, Patrick** ... Merci à tous pour votre gentillesse et votre bienveillance à mon égard.

Alexandre et Pauline, merci pour votre disponibilité et votre formation. Cela a été un vrai plaisir de travailler et de me former à vos côtés ! J'espère sincèrement avoir l'occasion de vous recroiser dans mon parcours professionnel.

Merci à tous les services de biologie médicale dans lesquels je suis passée, Merci aux équipes de biochimie et d'hématologie de Haut Lévêque, et aux équipes d'immunologie et de bactériologie de Pellegrin, je vous remercie de la formation que vous m'avez apportée.

À **Guyguy**, merci pour ton aide dans l'élaboration de cette thèse, ta patience et ta compréhension m'ont été d'un grand soutien devant les chi-2 et épi-info.

À **Marie-Lise Bats**, merci pour ta gentillesse et ton accompagnement. Aux souris de l'INSERM, aux RandomX de la fac et aux CQ des Dxi. Grâce à toi, j'ai bien failli me spécialiser en biochimie.

À tous mes co-internes, merci pour ces années passées avec vous. Je citerai surtout **Camille P**, une pensée à notre balade au galop sur la plage en Corse et **Cyrielle**, tu es devenue une véritable amie, merci pour ta bonne humeur de tous les jours et ces nombreuses bières en terrasse !

À mes co-internes de PMA : **Sophie, Aurélie, Chloé, Elisabeth**, merci pour votre patience et votre bonne humeur. À **Constance**, la petite dernière, merci pour ton soutien sans faille pendant l'écriture de cette thèse ; à tous nos fous rires, à tous ces cafés/chocolat engloutis pendant ce semestre et à cette belle amitié qui commence.

À mes parents,

Merci d'avoir toujours été présents, de m'avoir soutenu au quotidien. **Maman**, je pense que tu te rappelleras encore longtemps de toutes ces pauses chronométrées pendant ces énièmes semaines de révisions. **Papa**, tu as été mon plus grand coach tout au long de mon parcours, merci d'avoir toujours cru en moi ! Je vous remercie pour l'amour que vous m'avez apporté et pour cette éducation dont je suis si fière.

À mes frères et sœurs, Léa et Hugo, merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté même quand vous complotiez pour me taquiner. Merci pour cette complicité qui fait de nous une si belle fratrie. Je suis fière d'être votre petite sœur.

À Charlotte, merci de ta gentillesse et de ta bonne humeur. Au bonheur que tu apportes dans la vie de mon frère. Tu fais désormais partie de la famille.

À Mamie Jo et à Nano : mes deux grands-mères formidables. Toutes les deux différentes, je vous remercie de tout mon cœur pour votre amour et votre gentillesse.

À l'internat de Bordeaux,

Aux Hug Life : **Pangon, Gael, Pierre K, Jérém, Cadet, Popo, M-Elise**, et tous les autres : merci d'avoir rendu mon internat si dingue. A tous ces moments les plus dingues, je citerai ma chambre brûlée et la valise de Caca, les soirées dans les chambres (bon anniv Bastouche), les feux sur les toits de l'internat, les soirées, les apéros du jeudi où les réveils pour aller en stage ont été des plus compliqués ... mais surtout des supers rencontres et de vrais amis. Et merci à Jasmine. RIP.

Aux beautés, merci à vous les filles pour cet internat de folie, à tous ces potins et petits verres de beautyyyys, **Blanche, Soline, Caca, Harmo, Héloïse, Marie et Clochtron**.

Plus particulièrement, merci à toi **Chloé**, ma petite pépite bordelaise, ça a commencé par une colocation dans 9m² et ça finira par une paillotte en Asie à faire du surf et à boire des pinas coladas, merci d'avoir toujours été là, je ne suis pas prête de te quitter.

À toi, **Marie**, ma coloc de toujours, même si désormais on habite séparément (oh tristesse) je compte bien te garder à mes côtés !! Up pour the best coloc avec Hélo ! A toi, **Héloïse**, notre pro du running, merci pour ton grain de folie au quotidien.

À toi **Harmo**, merci pour cette belle amitié, merci d'être toujours à fond, à danser pendant toutes ces soirées (internats et bien d'autres) ou ces longues discussions autour d'une bonne bouteille de vin !!!

Et à toi, **Momo**, arrivée après toutes les autres, toujours naturelle et pétillante, merci pour cette belle amitié et attention aux requins à la Réunion !!

À vous les garçons, **Yaniss, Paul, Nathan, Bastouche**, merci pour toutes vos blagues même les moins drôles ; Nathan à ce semestre de coloc où je t'ai appris que « non tout ne va pas au lave-vaisselle » et que oui « je suis the mothers of dragons » 😊 !!

À **Godefroy, Louise K, Louise C, Sarah, Nico (Bijbij), Antoine, Joris, Mathilde, Paulin, Maëlle, Arthur, Camille** et tous ceux que je n'ai pas cités..., merci pour ces belles rencontres bordelaises ! et surtout merci le S !

Aux pharmas bordelais, ce groupe qui n'a jamais été au complet bordelais, mais qui pourtant subsiste à travers les semestres ; vous êtes tous plus formidables les uns que les autres.

Ruben, mon chic type, merci pour ton amitié à toutes épreuves, tu n'arrêteras jamais de me taquiner et je t'en remercie hihi ; **Juliette**, à notre rencontre lilloise qui est devenue une si belle amitié bordelaise ; **Steph**, merci de rire à mes blagues car tu es une des seules, tu nous manques beaucoup beaucoup à Bdx ; **Lulu**, l'amie des animaux et **Coco**, ma lilloise péruvienne, on repart quand au Machu Picchu ? **Iris**, merci pour ce semestre de coloc ! MERCI à vous, vous êtes parfaits et toujours au top !!!! Et merci à tous les autres : Lisou, Justine P, Mathou, Bertrand, Edouard et Pierre.

Justine, tu fais partie de mes plus belles rencontres, ça a commencé par une tisane dans ta chambre d'internat, puis tu m'as rejoint pour tâter le Baobab à Mada et bientôt on sera en haut du Kilimandjaro ; merci pour cette amitié si précieuse !

Aux pharmas lillois, Victoria, Sophie, Justine, Aurore, Jojo, Anthéa, Maram, Cécilia, France, merci pour toutes ces années à la fac, je ne suis pas prête de les oublier. Entre les soirées au People et les Pharma'poils, mes années lilloises ont été des plus folles !

Aux picard(e)s,

Marie-Lilka, à notre amitié déjà pleine de rebondissements, copilotes de 4L Trophy, copines de poneys, copines de voyages : Iran, Marrakech, Thaïlande et bien d'autre... tu es ma copine parfaite, et ma sœur de cœur. Pierre, merci de la rendre heureuse au quotidien. Je suis si fière d'être votre futur témoin.

Hélène, ma petite pépite. Ca va pas toouaaaaa? Merci d'avoir toujours été là et merci d'être aussi pétillante !

Flore, tout a commencé entre des 4L et des chameaux à dormir avec un berbère et depuis on ne s'est plus quittés. **Martin**, merci pour les nuitées à Lille dans mon canapé lit, et surtout à ces moments de VIE. Ne changez rien, vous êtes parfaits.

Delphine, merci pour ton amitié sans failles ma Dédé.

Aux Picards, Maxime, Cyril, Pierrot, Edouard, Dona..., merci d'être toujours de bonne humeur et toujours à donf jusqu'au bout de la nuit. Je me rappellerai longtemps de tous ces rocks endiablés (enfin ça dépend avec lequel haha), ces perroquets au Touquet, ces pintes de bière à l'Esta ou encore le connemara au Magnum ou dans un de nos salons de Picardie ! Vous êtes de véritables amis et même si nos villes sont séparées de nombreux kms, je vous garde précieusement près de mon cœur pour de longues années.

À tous les autres, **Jojo, Constance, Greg, Paupau, Estelle, Chloé, Alex, Nico** ... vous êtes toujours au top ...ou **Henri**, sans toi je n'aurai jamais connu les fêtes de Dax à manger des chocolaines à 5h du mat !

À toi Benoît, mon oiiiiiiiiiiiiit. Merci pour ton aide et ton soutien inconditionnels. A tous ces moments partagés ensemble, cette complicité, ces fous rires interminables et ces doux instants d'ylang-ylang. Et surtout merci pour tous ces cafés que tu as moulus et préparés à 7h30 (presque) tous les matins.

Em yêu anh

Table des matières

Remerciements	1
Table des matières	10
Liste des figures	12
Liste des tableaux	13
Liste des abréviations	14
PARTIE 1: Introduction	16
I. État des lieux de la fertilité	16
a) Quelques définitions	16
i. Fertilité	16
ii. Fécondité	17
iii. Infertilité	17
b) Données démographiques sur la fertilité de la population générale	18
i. Données en France	18
ii. Données internationales	20
c) Données actualisées sur l'AMP en France	21
II. Altérations des fonctions de reproduction humaine.	24
a) Altérations des fonctions de reproduction chez l'homme	24
i. Qualité du sperme	24
ii. Anomalies génitales du garçon	26
iii. Cancer du testicule	29
iv. Syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT)	31
b) Altérations des fonctions de reproduction chez la femme	32
i. Développement pubertaire et puberté précoce	32
ii. Perte folliculaire physiologique et pathologique	33
III. Impact de l'environnement sur la fertilité	36
a) Agents environnementaux	36
i. Définition	36
ii. Toxicocinétique	37
iii. Effets et mécanismes d'actions : toxicodynamie	39
iv. Importance de la fenêtre d'exposition	39
b) Données connues sur certains polluants	41
i. Tabac	41
ii. Bisphénol A	43
iii. Phtalates	46
iv. Polluants organiques persistants (POP) et pesticides	48

v. Conclusion et perspectives.....	49
PARTIE 2 : Impact des expositions environnementales professionnelles et extra-professionnelles sur les résultats de fécondation <i>in vitro</i> : cohorte prospective au CHU de Bordeaux.	50
I. Introduction	50
II. Matériels et méthodes	50
a) Schéma d'étude.....	50
b) Population étudiée	50
i. Critères d'inclusion.....	50
ii. Critères de non-inclusion.....	50
iii. Critères d'exclusion	51
iv. Faisabilité et modalités de recrutement.....	51
c) Critères d'évaluation	51
i. Critère d'évaluation principal	51
ii. Critères d'évaluation secondaires.....	52
d) Déroulement de la recherche.....	52
i. Calendrier de la recherche	52
ii. Tableau récapitulatif du suivi participant.....	52
iii. Information des patients de l'étude et consentements	53
e) Gestion des données.....	54
f) Définition de l'exposition	54
i. Exposition professionnelle.....	54
ii. Exposition extra-professionnelle.....	55
g) Aspects statistiques	55
III. Résultats	56
a) Diagramme de flux.....	56
b) Analyses descriptives	57
c) Analyses principales	63
i. Analyses univariées	63
ii. Modèle multivarié.....	65
d) Analyses secondaires	65
IV. Discussion	68
V. Conclusion.....	75
VI. Bibliographie	76
VII. Annexes.....	85
VIII. Serment de Galien.....	108

Liste des figures

- Figure 1** : Schéma récapitulatif des origines des infertilités.
- Figure 2** : Nombre d'enfants par femme de 1995 à 2016 (Données de l'INSEE).
- Figure 3** : Total Fertility Rates (TFR) Union Européenne, Japon et Etats Unis (1960-2013) (Données issues de la « World Bank »).
- Figure 4** : Part des enfants nés après AMP en 2016 quelle que soit la technique et l'origine des gamètes et des embryons (n= 26 355) (Données issues du rapport de l'ABM 2017).
- Figure 5** : Évolution de l'incidence de l'hypospadias dans un ensemble de départements français entre 1979 et 2001 (Données du registre des malformations/Institut européen des génomutations ; 16 départements, Centre-Est).
- Figure 6** : Tendances du cancer des testicules : incidences régionales et nationales standardisées sur l'âge.
- Figure 7** : Mécanismes d'actions mis en jeu dans le SDT (Données issues du YearBook Santé et environnement 2018 : SDT et environnement).
- Figure 8** : Evolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays (Données de l'INSERM).
- Figure 9** : Différents modèles mathématiques décrivant l'épuisement de la réserve ovarienne
- Figure 10** : Principales étapes pharmacocinétiques (INSERM).
- Figure 11** : Structure chimique du bisphénol A.
- Figure 12** : Structure chimique de base des phtalates.
- Figure 13** : Calendrier de l'étude (suivi par participant).
- Figure 14** : Diagramme de flux de notre étude.
- Figure 15** : Répartition des indications d'infertilité de notre population.

Liste des tableaux

Tableau I : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2013 et 2016 (Données du rapport de l'ABM 2017)

Tableau II : Caractéristiques socio-démographiques de notre population (n=115 couples)

Tableau III : Types d'infertilité de notre population d'étude

Tableau IV : Paramètres inhérents aux tentatives de FIV

Tableau IV bis : Résultats des tentatives de FIV

Tableau V : Description des caractéristiques spermatiques chez n=115 hommes

Tableau V bis : Caractéristiques des paramètres de RO chez n=115 femmes

Tableau VI : Facteurs de risque d'expositions professionnelles chez 102 femmes et 105 hommes (Données obtenues sur questionnaires auto-déclaratifs)

Tableau VII : Facteurs de risque d'expositions professionnelles chez 115 couples (Données issues d'expertise médicale)

Tableau VIII : Description des expositions extra-professionnelles sur l'ensemble de la population d'étude (115 couples)

Tableau IX : Consommation de toxiques sur notre population d'étude (115 couples)

Tableau X : Comparaison des taux de grossesses cliniques chez les hommes et les femmes exposés professionnels (sur seuil défini par expertise et seuil défini sur déclaratif), chez les exposés extra-professionnels (seuil défini sur déclaratif), et chez les usagers du tabac.

Tableau XI : Comparaison des taux de grossesses cliniques en fonction de l'exposition professionnelle (seuil défini sur expertise) avec ajustement des facteurs de confusion.

Tableau XII : Comparaison des paramètres spermatiques de Mr et des paramètres de RO de Mme chez les exposés professionnels aux composés organiques (seuil défini sur expertise).

Tableau XII bis : Comparaison des paramètres spermatiques de Mr et des paramètres de RO de Mme chez les exposés professionnels aux particules fines (seuil défini sur expertise).

Tableau XIII : Comparaison de l'exposition au tabac sur les paramètres spermatiques de Mr et les paramètres de RO de Mme.

Tableau XIV : Comparaison des taux de fausses-couches chez les hommes et les femmes exposés professionnels (sur seuil dit « sur expertise »).

Liste des abréviations

ABM : Agence de la Biomédecine
AMH : Hormone anti-müllérienne
AMP : Assistance médicale à la procréation
ANSES : Agence nationale de la sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail
ARS : Agence régionale de santé
ASRM : American society of reproductive medicine (Société Américaine de Médecine Reproductive)
B[a]p : Benzoapyrène
BPA : Bisphénol A
CECOS : Centre d'étude et de la conservation des œufs et du sperme
CER : Comité d'évaluation des risques
CFA : Compte des follicules antraux
CYP : Mono-oxygénases à cytochrome P450
DDE : Dichlorodiphényldichloroéthylène
DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane
DNC : Délai nécessaire pour concevoir
DRO : Diminution de Réserve Ovarienne
E2 : Oestradiol
ECHA : Agence européenne des substances chimiques
ENP : Enquête nationale périnatale.
ESHRE : Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie
FIV : Fécondation *In Vitro*
FMR1 : Fragility Mental retardation 1
FSH : Follicle Stimulating Hormone
GnRH : Gonadotropine Releasing Hormone
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HAP : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HSG : Hystérosalpingographie
IACR : Cancer incidence of five continents
IC95% : Intervalle de confiance à 95%
ICBD : International Clearing House for Birth
ICSI : Intra-cytoplasmic sperm injection
IMC : Indice de Masse Corporelle

INED : Institut national des études démographiques
INSEE : Institut national de la statistique et des études économiques
InVS : Institut de Veille Sanitaire
IOP : Insuffisance Ovarienne Préaturée
MEP : Phtalate de monoéthyle
MHEP : Mono-2-éthylhexylphtalate
OBSEFF : Observatoire épidémiologique de la fertilité en France
OCED : Organisation de coopération et de développement économique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OR : Odds Ratio
PCB : Polychlorobiphényles
PFOS : Perfluoro-octane sulfonate
PN : Pronoyaux
POP : Polluants organiques persistants
PPCI : Puberté précoce centrale idiopathique
PUF: Particules ultra-fines
PVC : Polychlorure de vinyle
RC: Rapport de cote
RO : Réserve ovarienne
SDT : Syndrome de dysgénésie testiculaire
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
SRY : Sex-determining Region of Y chromosom
S6 : Six semaines
TEC : Transfert d'embryons congelés
TFR : Total fertility rates

PARTIE 1: Introduction

I. État des lieux de la fertilité

a) Quelques définitions

i. Fertilité

La fertilité est la capacité biologique à se reproduire, elle fait référence à un concept d'aptitude c'est-à-dire la capacité d'avoir.

Elle peut être estimée par différents paramètres liés au couple tels que :

- le délai nécessaire pour concevoir (DNC), c'est-à-dire le temps qui sépare l'arrêt d'une contraception d'une conception lorsque celle-ci est désirée.
- la fécondabilité, qui correspond à la probabilité mensuelle de conception en l'absence de contraception ; hors de la période de gestation et de la période stérile temporaire suivant la fin d'une grossesse.
- l'infécondité involontaire, qui correspond à l'absence de grossesse chez un couple ayant des rapports sexuels sans contraception (en général pendant une durée donnée).

- La fertilité masculine

La fertilité masculine est évaluée en première intention par l'examen quantitatif et qualitatif du sperme. L'examen de sperme rend compte du fonctionnement de la spermatogenèse testiculaire, de la maturation et du stockage épидидymaires, des sécrétions de la prostate et des vésicules séminales, et de la perméabilité des 2 voies séminales.

- La fertilité féminine

La fertilité féminine peut être évaluée *a minima* par l'exploration de la fonction ovarienne et de la perméabilité des trompes. La fonction ovarienne est appréciée par :

- L'évaluation de la réserve ovarienne (RO)
- L'évaluation de l'ovulation

Cette exploration, justifiée en cas d'infertilité, a lieu dès l'interrogatoire, se complète par l'examen clinique et se conclut par les examens paracliniques.

La RO est évaluée par :

- le dosage hormonal du couple Follicle Stimulating Hormone/Œstradiol (FSH/E2) à l'état basal (J2-J5 du cycle).

- le dosage de l'hormone anti-mullérienne (AMH) couplé au compte des follicules antraux (CFA) à l'état basal.

L'ovulation est attestée par un dosage de progestérone entre J20 et J24 du cycle, au milieu de la phase lutéale (8 jours avant la date présumée des règles). Si la progestérone est supérieure à 10 ng/mL, l'ovulation est de bonne qualité.

La perméabilité des trompes est appréciée par un examen radiologique de première intention qui est l'hystérosalpingographie (HSG).

Toutefois, la fertilité féminine est la résultante d'un ensemble de facteurs, prenant en compte d'une part la réserve ovarienne, la qualité de l'ovulation, l'état des trompes mais aussi la réceptivité endométriale et l'implantation utérine, paramètres non évaluables à ce jour.

ii. Fécondité

La fécondité est une notion démographique faisant référence à la présence ou à l'absence de conceptions abouties, c'est-à-dire la présence ou l'absence de naissances. C'est un concept de résultat : avoir ou non. Cette notion est à différencier de la fertilité, citée précédemment.

Le paramètre démographique correspondant est le taux de fécondité (nombre d'enfants nés par femme). La fécondité peut être influencée par divers facteurs comportementaux et sociaux ou par différentes politiques (politiques natalistes par exemple).

iii. Infertilité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'infertilité est définie par l'incapacité à obtenir une grossesse clinique après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés (1). Elle correspond donc à l'inaptitude biologique à concevoir. Elle est dite :

- « Primaire » lorsqu'aucune grossesse ne s'est encore jamais déclarée dans le couple.
- « Secondaire » lorsqu'une ou plusieurs grossesses se sont déjà déclarées dans le couple, même si aucune grossesse n'est allée à terme.

L'infertilité d'un couple est donc la résultante de la fertilité de chacun des partenaires ; plusieurs étiologies sont possibles. Aucune donnée fiable et actualisée n'étant disponible, les chiffres suivants ont été issus d'une étude multicentrique française des années 1990 menée sur un an dans trois régions françaises (2).

Dans cette étude, les causes d'infertilité sont estimées à 33% de causes féminines, 20% de causes masculines, 39% de causes mixtes et 8% de causes inexplicées (Figure 1). Malgré l'absence de données précises sur le sujet, il est possible que les causes inexplicées aient

augmenté au cours des dernières décennies et que les centres clinico-biologiques soient davantage confrontés à ce type d'infertilité dans leurs pratiques quotidiennes.

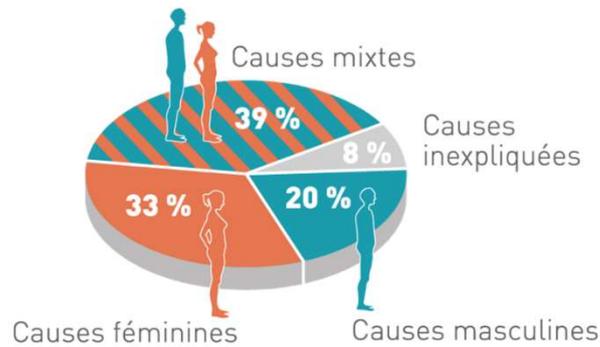


Figure 1 : Schéma récapitulatif des origines des infertilités (2)

b) Données démographiques sur la fertilité de la population générale

i. Données en France

Les données concernant la fertilité et la fécondité de la population générale en France sont issues de plusieurs sources telles que l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), les enquêtes périnatales, l'Observatoire Épidémiologique de la Fertilité en France (OBSEFF), Santé publique France ou encore des études cliniques sur le sujet. Ci-après, les dernières données disponibles sont répertoriées :

- Données de l'INSEE :

Selon l'INSEE, on observe une diminution de la fécondité en France depuis 2015. Le nombre d'enfants par femme oscillait autour de 2,00 enfants par femme entre 2006 et 2014. Il s'établit à 1,95 en 2015 et à 1,92 en 2016 (Figure 2). Cette baisse touche toutes les régions à l'exception de la Guyane et de Mayotte où la fécondité augmente et de la Réunion où elle est stable.

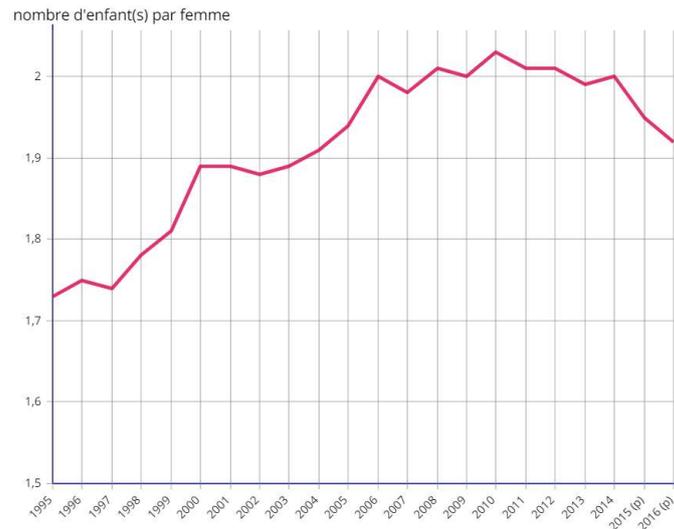


Figure 2 : Nombre d'enfants par femme de 1995 à 2016 (Données de l'INSEE)

- Autres données :

En 2010, selon l'Enquête nationale périnatale (ENP) et l'OBSEFF, entre 12 et 23% des couples ne parvenaient pas à avoir un enfant après un an d'essai sans contraception. Après deux ans, encore 12% des couples étaient dans l'attente d'une grossesse. De plus, une étude démographique de 2007 montre que le nombre de femmes déclarant une incapacité à concevoir était de 3,6% en 1978, 6,3% en 1988 et 11,9% en 1994 (3).

Une ancienne étude française des années 90 montrait également que la prévalence de l'infertilité dans 3 régions françaises s'établissait déjà à 14,1%, ce qui indique qu'une femme sur sept en France consultera un médecin pour un problème d'infertilité au cours de sa vie reproductive (2).

En 2012, Santé Publique France a passé en revue les deux principales études sur la fertilité des couples en France métropolitaine :

- l'ENP de 2003, reposant sur un échantillon de 14 187 femmes venant d'accoucher.
- une étude de l'OBSEFF réalisée en 2007-2008, à partir d'un échantillon aléatoire transversal de 867 couples n'utilisant pas de contraception.

La fréquence de l'infécondité involontaire après 12 mois sans contraception était estimée à 18% par l'ENP de 2003 (IC 95% [17-18%]) et à 24% par l'OBSEFF (IC 95% [19-30%]). Pour l'infécondité involontaire après 24 mois, ces proportions étaient respectivement de 8% (IC 95% [8-10%]) et 11% (IC 95% [8-14%]). Environ un couple sur 5 qui arrête d'utiliser un moyen de contraception sera concerné par une infécondité involontaire d'un an.

ii. Données internationales

Aux États Unis, une structure nommée le « National Center for Health Statistics » réalise périodiquement des études sur l'ensemble des facteurs permettant de décrire et de comprendre les évolutions de la fécondité du pays (4). Une étude de 2006 a analysé l'estimation de la fréquence de l'infécondité involontaire de 12 mois ou plus chez les femmes mariées de 15 à 44 ans. Une baisse de l'infécondité est observée dans cette population (5). Quant au taux de fécondité par femme au niveau mondial, il semble diminuer dans l'Union Européenne, au Japon ainsi qu'aux Etats-Unis (Figure 3). Les données semblent donc contradictoires.

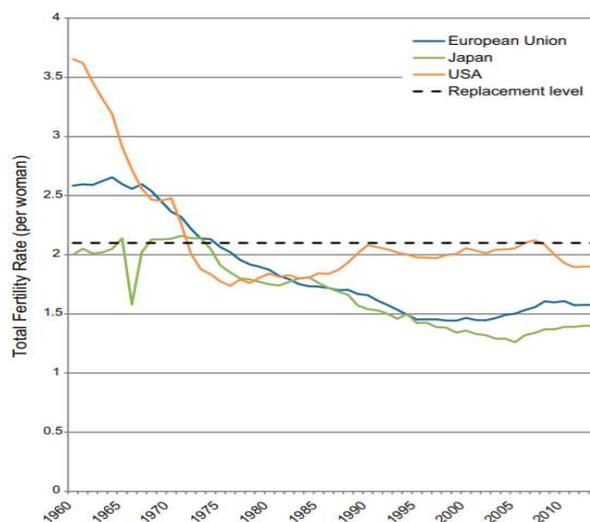


Figure 3 : Total fertility rates (TFR) Union Européenne, Japon et Etats Unis (1960-2013)
(Données issues de la « World Bank »)

iii. Conclusion

L'ensemble de ces données reste donc assez controversé dans la littérature scientifique puisqu'il reste difficile d'attribuer une raison à la possible baisse de ce taux de fertilité. En effet, la population générale est soumise à des modifications économiques et sociales, des modifications des comportements qui incitent les couples à davantage consulter pour infertilité et à davantage recourir à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP). D'autre part, la légalisation de l'avortement, l'arrivée de moyens de contraception efficaces ainsi qu'une tendance à l'obtention de grossesses plus tardives ont certainement contribué à cette diminution.

La fertilité d'un couple ne résulte pas seulement de la fertilité masculine et féminine mais de l'ensemble de facteurs médicaux, sociaux, économiques et comportementaux et il reste difficile d'évaluer la part réellement attribuable à une hypofertilité humaine.

c) Données actualisées sur l'AMP en France

Afin d'évaluer la fertilité d'une population, il est possible d'utiliser les données issues de l'AMP, marqueurs indirects d'une potentielle infertilité croissante d'une population.

Les dernières données disponibles sur l'AMP en France sont issues du rapport de l'Agence de la Biomédecine (ABM) de 2017 ; il recense les activités de 2016. En effet, l'ensemble des pratiques d'AMP font l'objet d'une surveillance régulière par l'ABM. Sur le plan réglementaire, un rapport annuel doit être soumis par l'ensemble des centres clinico-biologiques et des laboratoires autorisés à pratiquer des activités d'AMP.

Ainsi, les données des centres clinico-biologiques et des laboratoires d'AMP permettent de décrire l'ensemble des activités d'AMP réalisées en France en 2016, ainsi que les tendances observées entre 2013 et 2016.

Selon l'INSEE, en 2016, 798 948 nouveau-nés ont vu le jour en France. Les enfants nés vivants en 2016, conçus après une AMP, étaient au nombre de 24 609, soit 3,1% des enfants nés de la population générale. Le nombre d'enfants conçus par AMP parmi les enfants nés chaque année en France augmente légèrement depuis 2009 (2,6% en 2009, 2,7% en 2010, 2,9% en 2013, 3,1% en 2014, 3,1% en 2015 et 2016). On estime qu'un enfant sur 32 est issu d'une AMP. Ci-dessous, la figure 4 montre la part respective des enfants nés selon les techniques d'AMP :

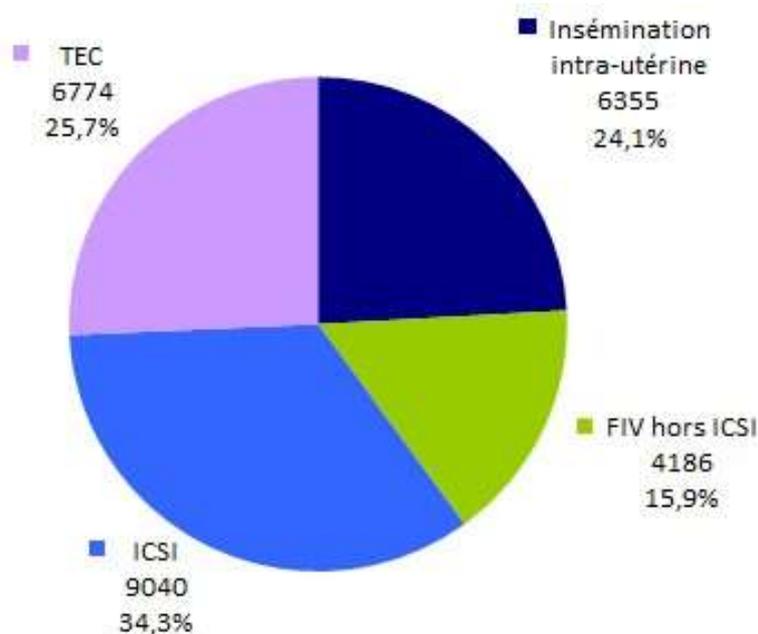


Figure 4 : Part des enfants nés après AMP en 2016 quelle que soit la technique et l'origine des gamètes et des embryons (n= 26 355) (Données issues du rapport de l'ABM 2017)

On note parmi les 26 355 enfants nés issus d'une AMP réalisée en 2016 :

- 24,1% (6 355 enfants) conçus par insémination intra-utérine, technique d'AMP la plus simple, la moins invasive et la moins coûteuse.
- 25,7% (6 774 enfants) issus d'une congélation embryonnaire. Ce nombre est en constante augmentation (21,7% en 2015, 18,5% en 2014, 16% en 2013) et témoigne de la diminution du nombre d'embryons transférés et de la place croissante des transferts différés d'embryons dans la stratégie de prise en charge des couples en AMP.
- 34,3% (9040 enfants) issus d'une technique d'Intra Cytoplasmic Sperm Injection (ICSI).
- 15,9% (4186 enfants) issus d'une technique de fécondation *in vitro* (FIV) classique sans ICSI.

Notons que 5% des enfants conçus par AMP sont nés grâce à un don (1 263 enfants), soit d'ovocytes, de spermatozoïdes ou d'embryons.

D'autre part, le nombre total de tentatives recensées en AMP (toutes techniques confondues) est de 147 730. Cela regroupe les inséminations, les fécondations *in vitro* et les transferts d'embryons. Ci-dessous, le tableau 1 montre l'évolution de l'activité globale d'AMP entre 2013 et 2016.

Tableau 1 : Evolution de l'activité globale d'AMP entre 2013 et 2016 (Données du rapport de l'ABM 2017)

	2013	2014	2015	2016
Nombre de centres				
Nombre de laboratoires d'AMP*	100	93	93	90 ^a
Nombre de centres clinico-biologiques*	102	101	102	102 ^b
Nombre total d'inséminations artificielles	57352	56468	54167	52368
Inséminations intra-utérines intraconjugales	53555	52731	50714	49498
Inséminations intra-utérines avec sperme de donneur	3677	3618	3294	2870
Inséminations intra-cervicales avec sperme de donneur	120	119	159	0
Nombre total de tentatives réalisées en fécondation in vitro (FIV hors ICSI, ICSI, TEC)	85419	87305	91088	95362
Selon l'origine des gamètes et des embryons (quelle que soit la technique de FIV)				
Intraconjugal	82474	84310	88112	92328
Don de spermatozoïdes	1602	1613	1563	1527
Don d'ovocytes	1144	1241	1268	1303
Accueil d'embryons	199	141	145	154
Non renseignée	-	-	-	50
Selon les techniques (quelle que soit l'origine des gamètes et des embryons)				
FIV hors ICSI	21590	20717	20551	20142
ICSI	40774	41172	41679	42481
TEC	23055	25416	28858	32739
Nombre total de tentatives**	142771	143773	145255	147730

^a 3 laboratoires parmi les 90 n'ont pas réalisé d'insémination artificielle : 2 ont eu une activité de prélèvement de spermatozoïdes en vue d'une AMP et 1 a déclaré une activité de conservation et mise à disposition de spermatozoïdes en vue d'un don

^b Parmi les 102 centres, 1 centre a eu pour seule activité, le prélèvement, le recueil, la préparation, la conservation et la mise à disposition d'ovocytes et de sperme dans le cadre du don

* Ayant envoyé leur rapport d'activité dans les délais imposés ; en 2014 : 2 laboratoires d'insémination artificielle et 1 centre clinico-biologique n'ont pas transmis leur rapport annuel d'activité ; en 2016 : 1 centre clinico-biologique n'a transmis que partiellement ses données d'activité

** Tentatives : cycles d'insémination artificielle (IU, IIC) + ponctions d'ovocytes dans le cadre des fécondations in vitro (FIV, ICSI) + transferts d'embryons congelés (TEC) + mises en fécondation (don d'ovocytes)

Si le volume global des activités d'AMP évolue peu depuis 2013, on note cependant que le nombre des transferts d'embryons congelés (TEC) augmente chaque année, ce qui traduit l'évolution des pratiques avec le développement du transfert mono-embryonnaire et de la technique de vitrification embryonnaire, l'objectif poursuivi étant de limiter le nombre de grossesses multiples. Toutefois, si on compare cette donnée à des rapports plus anciens tels que le rapport de 2011 portant sur l'évolution des pratiques depuis 2008, on observe une augmentation de 16,7% du nombre total des actes d'AMP.

Ainsi, malgré certaines données controversées ou manquantes dans la littérature, une tendance à la baisse de la fertilité des couples ainsi qu'une augmentation de la prise en charge des patients en AMP sont observées au cours des dernières décennies. La pertinence et les modalités d'un système standardisé de surveillance de la fertilité humaine sont discutées ; ce système devrait associer aux paramètres de fertilité du couple (infécondité involontaire, délai nécessaire pour concevoir) un suivi précis de marqueurs biologiques des volets masculins et féminins de la fertilité. Nous allons ainsi poursuivre avec une revue bibliographique des données disponibles sur l'évolution des altérations des fonctions de reproduction humaine.

II. Altérations des fonctions de reproduction humaine.

a) Altérations des fonctions de reproduction chez l'homme.

i. Qualité du sperme

Depuis de nombreuses années la communauté scientifique s'est inquiétée d'une diminution potentielle de la qualité spermatique. En effet, de nombreux travaux ont vu le jour depuis les années 1990. En 1992, une méta-analyse de 61 articles publiés entre 1938 et 1960 décrit l'évolution de la concentration spermatique chez près de 15 000 hommes en bonne santé. On y retrouve une diminution de la concentration de près de 1% par an, c'est-à-dire de 113 millions par ml en moyenne dans les années 1930 à 66 millions par ml en moyenne 50 ans plus tard (6). Néanmoins, cette méta analyse fut assez controversée par la suite de par de nombreux biais tels que l'hétérogénéité géographique des sujets, certains biais de sélection ou encore des erreurs de méthodologie statistique. Pour ces raisons, cette étude fut revue quelques années plus tard en y implémentant les données d'autres cohortes sur une période plus longue (7,8). Ces nouvelles études ont permis d'éviter le biais d'hétérogénéité géographique et confirmaient ainsi le déclin significatif de la qualité spermatique aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe.

En France, le constat est le même. Une étude rétrospective menée par le centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme (CECOS) de Bicêtre en région parisienne montre que la chute de la concentration des spermatozoïdes était de l'ordre de 1,6 % par an en moyenne, soit une diminution significative des caractéristiques spermatiques chez les hommes de la région parisienne entre 1973 et 1992 (9). L'intérêt de cette étude était de pouvoir étudier une population de donneurs et donc une population homogène et moins sélectionnée d'hommes féconds d'âges non trop éloignés et recrutés dans les mêmes conditions au fil des ans.

De nombreuses études ont alors suivi confirmant ou infirmant ce constat, en effet les données restent encore aujourd'hui assez controversées ; par exemple une étude française de 1996 a étudié la qualité spermatique de 302 hommes fertiles en bonne santé (donneurs de sperme au CECOS de Toulouse) et ne retrouve pas de diminution significative de la numération spermatique (10).

À l'inverse, en 2012 a été publiée une étude à grande échelle, réalisée sur l'ensemble du territoire français incluant 126 centres d'AMP. L'étude a porté sur l'analyse de la qualité spermatique de 26 609 hommes entre 1989 et 2005 et concluait à une diminution significative et continue de la concentration spermatique de 32,2% [26,3 à 36,3] au cours de la période de

l'étude. La concentration spermatique est passée en moyenne de 73,6 millions/mL [69,0 à 78,4] en 1989 à 49,9 millions/mL [43,5 à 54,7] en 2005 (11).

L'ensemble de ces résultats a ainsi pu soulever l'hypothèse de différences géographiques notables.

D'autres études épidémiologiques ont donc été menées afin de rechercher s'il existait des variations géographiques de la production des spermatozoïdes et de la qualité du sperme en relation avec un certain nombre de facteurs relatifs aux antécédents, aux styles de vies, ou à l'environnement général ou professionnel des hommes. Par exemple, une étude a été menée dans 4 villes européennes : Turku (Finlande), Copenhague, Edimbourg et Paris. Les hommes recrutés étaient tous partenaires de femmes enceintes (donc ayant en principe fait récemment la preuve de leur fertilité). Les principaux facteurs susceptibles de biaiser les résultats comme l'âge ou le délai d'abstinence sexuelle précédant l'examen, ont pu être intégrés dans l'analyse. Cette étude a mis en évidence des différences importantes de la quantité des spermatozoïdes : elle était la plus faible à Copenhague et la plus élevée à Turku (12).

Ces différences géographiques évidentes ont donc fait émerger le postulat qu'indépendamment de facteurs génétiques ou ethniques, ces variations pouvaient aussi être liées à des facteurs environnementaux.

En conclusion, bien que les données soient assez controversées dans la littérature scientifique, il est possible qu'une baisse séculaire de la qualité spermatique soit observée. Nous pouvons ainsi émettre l'hypothèse de l'existence d'une cause multifactorielle liée directement ou indirectement à l'exposition environnementale ou à une modification des modes de vie.

Sur un versant plus clinique, d'autres paramètres peuvent être évalués pouvant avoir un impact potentiel sur la fertilité masculine et sur lequel l'environnement est suspecté d'avoir un rôle dans leurs survenues. Ainsi, sont étudiées par la suite les anomalies génitales du garçon (hypospadias, cryptorchidie), le cancer des testicules et le syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT), entité regroupant l'ensemble de ces anomalies.

ii. Anomalies génitales du garçon

Afin d'évaluer l'évolution de la fonction de reproduction chez l'homme, il est courant dans la littérature d'utiliser la prévalence des différentes anomalies génitales du petit garçon.

- Hypospadias

L'hypospadias (ou hypospade) est une malformation congénitale du petit garçon, et plus précisément une malformation de l'urètre qui se diagnostique le plus souvent à la naissance. Il s'agit d'un abouchement anormal du méat urétral ; le méat est normalement situé à l'extrémité de la verge, au niveau du gland. Dans les hypospadias, ce méat est situé sur la face ventrale de la verge (13). De nombreuses terminologies existent dans la littérature concernant la classification de l'hypospadias (13–15).

Toutefois, l'hypospadias n'est pas limité à une anomalie du méat mais correspond à un défaut de développement des tissus de la partie ventrale du pénis (Association française d'Urologie).

A propos de la prévalence mondiale des hypospadias, la littérature est très abondante sur le sujet mais les données sont contradictoires et incomplètes. Néanmoins, il existerait une tendance temporelle à l'augmentation de cette prévalence. En effet, une étude de 2016 a analysé l'ensemble des données actuellement disponibles ; les données recueillies allaient de 1910 à 2013 et concluaient à une prévalence croissante malgré quelques études dont les données affirmaient le contraire. Il y avait donc des différences géographiques, régionales et ethniques majeures, avec une extrême hétérogénéité des études publiées (16).

En France, les dernières données considérées comme fiables sont celles du rapport 2007 de *l'International clearinghouse for birth defects* (ICBD) et celles du registre des malformations de l'institut européen des génomutations qui indiquent une nette augmentation de l'incidence de l'hypospadias depuis la fin des années 1970 jusqu'au début des années 2000 (Figure 5). Les données de l'ICBD confirment cette tendance pour les régions parisiennes et Rhône-Alpes, mais pas en Alsace où il semble y avoir une stabilité.

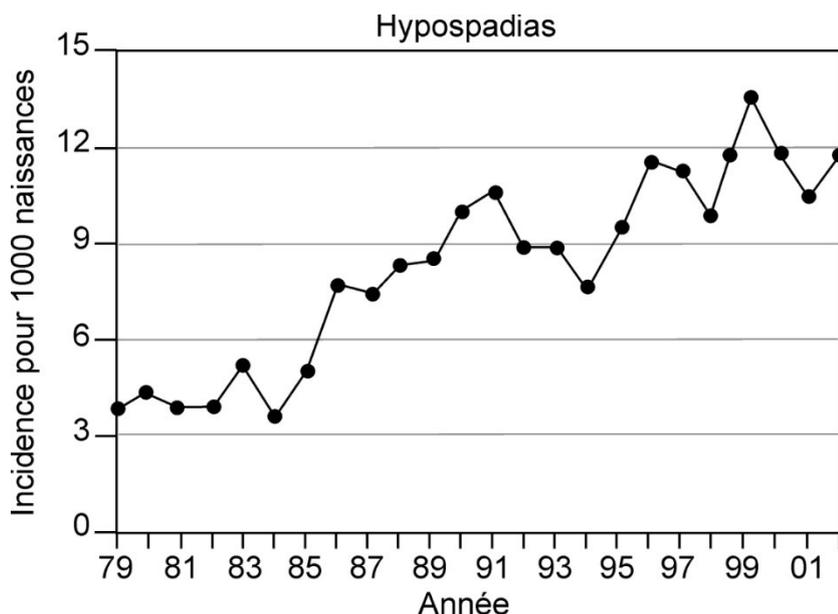


Figure 5 : Évolution de l'incidence de l'hypospadias dans un ensemble de départements français entre 1979 et 2001 (Données du registre des malformations/Institut européen des génomutations ; 16 départements, Centre-Est)

Ces différences géographiques confirment ainsi l'hypothèse émise dans la littérature mondiale de l'existence de facteurs environnementaux en plus des facteurs de risques déjà connus (facteurs de risques parentaux, fœtaux, origines ethniques) responsables de l'hypospadias (15,17,18). Certains agents environnementaux pourraient donc être mis en cause dans cette pathologie mais les données restent toujours à confirmer.

Quant à l'impact sur la fertilité des hommes souffrant d'hypospadias, la littérature s'en préoccupe assez peu. Une étude de 2000 a constaté que les hommes ayant eu un hypospadias durant leur enfance étaient moins susceptibles de vivre avec une partenaire et qu'ils avaient moins d'enfants (0,8 contre 1,1) mais la différence n'était pas statistiquement significative (19). D'autre part, une étude ancienne avait analysé le sperme de 169 hommes opérés pour hypospadias dans leur enfance (20) ; sur les 32 qui avaient engendré un enfant, un seul avait un nombre de spermatozoïdes inférieur à 20 millions/ml. Mais 40 des 137 (29%) dont la fertilité n'avait pas été prouvée avaient un nombre de spermatozoïdes <20 millions/ml. D'autres études plus récentes rapportent l'absence de différence significative entre les patients et les groupes témoins excepté lorsque les patients étaient atteints d'hypospadias proximal où une altération de la fertilité était rapportée (21,22).

- Cryptorchidie

Il s'agit d'une anomalie de migration embryologique du testicule. Elle correspond à un arrêt de migration sur le trajet normal entre l'aire lombaire et le scrotum. Le plus souvent unilatérale, elle peut être bilatérale (Collège Français des Urologues).

C'est la plus fréquente des anomalies génitales chez le garçon, qu'elle soit uni ou bilatérale, et elle survient chez 2,2 à 3,8 % des nouveau-nés garçons nés à terme (23). La cryptorchidie peut se compliquer d'un cancer du testicule, d'une torsion du cordon spermatique, d'une hernie inguinale souvent associée (persistance du canal péritonéo-vaginal) ou d'une infertilité, le risque étant d'autant plus élevé que les testicules sont abaissés tardivement. En effet, malgré le traitement chirurgical, la cryptorchidie reste la cause la plus fréquente d'infertilité chez l'homme, affectant 8 % des patients infertiles et 20 % des patients qui présentent une azoospermie (24).

Les données de plusieurs registres mondiaux ainsi que des études effectuées avec des protocoles de classifications similaires suggèrent une augmentation de la prévalence de la cryptorchidie au cours des dernières décennies dans certaines régions ou pays et d'autres études concluent à l'absence d'évolution. A noter, tous les registres de malformations en Europe n'enregistrent pas les cryptorchidies.

En France, il n'y a pas de registres ou d'études ciblées permettant d'estimer l'incidence et les tendances évolutives de la cryptorchidie au cours des dernières décennies. Cependant, une étude de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) parue en 2004 concernant les différentes régions françaises a montré pour des garçons de moins de 7 ans et selon les régions, des taux de cryptorchidies opérées variant de 17 à 32/10 000. Sur la période 1998 à 2001, les taux calculés sont relativement stables, certaines régions présentant cependant une augmentation régulière (25).

Plusieurs facteurs de risque de cryptorchidie ont été décrits dans des études épidémiologiques. Par exemple, le faible poids de naissance, l'accouchement prématuré ainsi que certaines complications pendant la grossesse (pré-éclampsie, diabète maternelle) ont été associés à la cryptorchidie dans certaines études (26). Récemment, certains agents environnementaux ont été décrits ; quelques études ont émis l'hypothèse selon laquelle les facteurs environnementaux seraient liés à la cryptorchidie en suggérant une association entre la cryptorchidie humaine et l'exposition aux produits chimiques environnementaux. Cependant, les conclusions restent assez incertaines (27,28).

Il est donc difficile de conclure à une évolution certaine de la prévalence de la cryptorchidie en raison d'un manque de données fiables et complètes mais il apparaît tout de même une tendance globale à la hausse des cryptorchidies en France. En outre, de plus en plus d'études font l'état de l'apparition de facteurs environnementaux pouvant avoir un rôle dans la survenue des cryptorchidies.

iii. Cancer du testicule

Les tumeurs du testicule sont dans l'ensemble des tumeurs relativement rares. Il s'agit des tumeurs les plus fréquentes chez l'homme âgé de 20 à 35 ans. Les progrès thérapeutiques majeurs réalisés au cours des 30 dernières années ont permis de diminuer considérablement la mortalité. Le pic d'incidence se situe entre 25 et 35 ans. L'âge de survenue présente cependant des variations en fonction du type histologique.

Les tumeurs germinales du testicule non séminomateuses sont pratiquement toujours des tumeurs de l'adulte jeune (âge médian au diagnostic, 30 ans), alors que les tumeurs germinales du testicule séminomateuses peuvent parfois s'observer après la cinquantaine (âge médian au diagnostic, 38 ans).

Au cours des dernières décennies, l'incidence du cancer du testicule n'a cessé d'augmenter, en particulier dans les pays développés. De plus, elle n'est pas la même dans les différentes régions du monde et varie aussi en fonction de l'origine ethnique des populations (Cancer incidence of five continents (IACR)) (29,30). En effet, en premier lieu, cette augmentation a été observée au Danemark, Norvège et Nouvelle-Zélande puis aux États-Unis (Figure 6) (31). Récemment, des études ont montré que des pays avec des faibles taux d'incidence ont rattrapé cette tendance alors que d'autres pays se sont stabilisés (32).

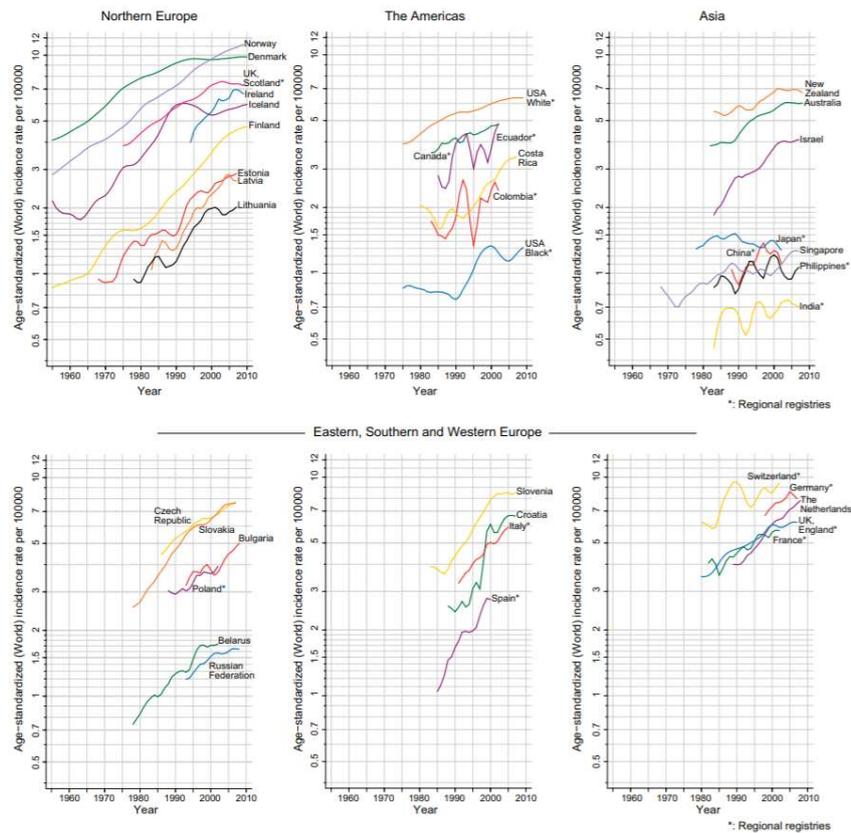


Figure 6 : Tendances du cancer des testicules : incidences régionales et nationales standardisées sur l'âge (31).

En France, le taux d'incidence nationale, estimé à partir d'une modélisation utilisant les données des registres de cancer et les données de mortalité, a augmenté en moyenne de 2,5 % par an entre 1980 et 2005 (Données InVS).

Dans les registres français, les taux sont très différents d'un département à l'autre. Il existe un gradient nord-sud et est-ouest, les taux les plus hauts se trouvant en Alsace (Haut-Rhin et Bas-Rhin). Ils varient du simple au double et le Bas-Rhin avec un taux d'incidence de 8,7/100 000 personnes-année approche les taux très élevés que l'on trouve en Europe du Nord.

Une augmentation certaine est donc observée à l'échelle de la France mais aussi à l'échelle mondiale. Malgré l'hétérogénéité des études, il est certain qu'apparaissent des différences géographiques notables non attribuables à de seules modifications démographiques ou à une augmentation des dépistages. En effet, le cancer du testicule n'est pas soumis à des pratiques de dépistages réguliers, les hommes n'ayant un examen des testicules seulement en cas de symptômes. D'autre part, l'évolution étant sur une courte période, la piste purement génétique est peu probable. Pour ces raisons, l'exposition à des facteurs environnementaux à l'âge

adulte, dans l'enfance ou la vie intra-utérine, est soupçonnée comme pouvant expliquer en partie ces tendances temporelles.

iv. Syndrome de dysgénésie testiculaire (SDT)

Au début des années 2000, l'équipe du professeur Skakkebaek à Copenhague a formulé l'hypothèse que la survenue d'un cancer du testicule, une altération de la production et de la qualité spermatique, la cryptorchidie et l'hypospadias pouvaient avoir une origine et des causes communes résultant d'une perturbation du développement du testicule pendant la vie fœtale (33). Ci-dessous, la figure 7 montre la complexité des mécanismes d'actions mis en jeu. Le concept de « syndrome de dysgénésie testiculaire » qui a été proposé, reste cependant controversé. En 2009, une étude critique a été publiée remettant en question les fondements mêmes du concept et a montré que les études épidémiologiques disponibles n'étaient pas en faveur de ce concept en l'absence de preuves d'associations liées à une cause commune. Quoi qu'il en soit, l'augmentation rapide de la fréquence de ces anomalies, au moins dans certains lieux, suggère que des facteurs de style de vie et/ou l'exposition aux composés chimiques de l'environnement ayant une activité de perturbation endocrinienne seraient impliqués dans l'augmentation de la prévalence de ces pathologies.

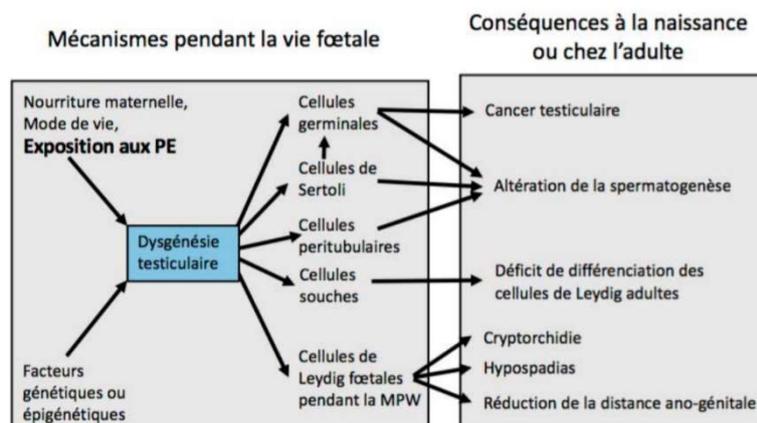


Figure 7 : Mécanismes d'actions mis en jeu dans le SDT (Données issues du YearBook Santé et environnement 2018 : SDT et environnement) (PE = perturbateurs endocriniens ; MPW = Masculinization Programming Window).

b) Altérations des fonctions de reproduction chez la femme

Il est difficile d'évaluer l'évolution des fonctions de reproduction chez la femme puisqu'il n'existe pas de suivi systématique de la réserve ovarienne chez la femme. En effet, il n'y a pas de système de surveillance standardisé, utilisé en routine. De plus, la fertilité féminine ne se résume pas à la seule évaluation du rythme ovarien et de la réserve ovarienne, elle est la résultante de multiples facteurs difficilement exploitables en épidémiologie. Toutefois, nous retrouvons de nombreuses études dans la littérature portant sur l'évolution de la puberté précoce, l'apparition précoce de signes pubertaires (âge moyen des premières règles) ainsi que sur la perte folliculaire physiologique et pathologique.

i. Développement pubertaire et puberté précoce

La puberté correspond à l'activation de la fonction hypothalamo-hypophyso-gonadique, aboutissant au développement complet des caractères sexuels, à l'acquisition de la taille définitive, de la fonction de reproduction et de la fertilité. Les différents stades du développement pubertaire sont définis selon la classification de Tanner portant sur les caractères sexuels secondaires.

La puberté précoce quant à elle correspond à l'apparition de signes de puberté avant l'âge de 8 ans chez la fille (Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladies métaboliques). La forme la plus fréquente est la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) et son traitement est spécifique, par agonistes de la Gonadotrophin Releasing Hormone (GnRH).

Selon l'Institut national des études démographiques (INED), l'âge médian des premières règles atteint 13,1 ans et l'âge moyen des premières règles atteint 12,6 ans (34).

Entre le milieu du 19^e siècle et le milieu du 20^e siècle, l'âge moyen des premières règles a particulièrement diminué, passant de 17 ans à 14 ans aux États-Unis et dans plusieurs pays de l'Europe de l'Ouest (Figure 8). Cependant, la courbe de cette évolution varie d'un pays à l'autre : une diminution de 0,3 ans par décennie a été calculée pour les données norvégiennes et finlandaises ainsi que dans les études prospectives américaines. En France, la diminution est estimée à 0,175 an par décennie (35).

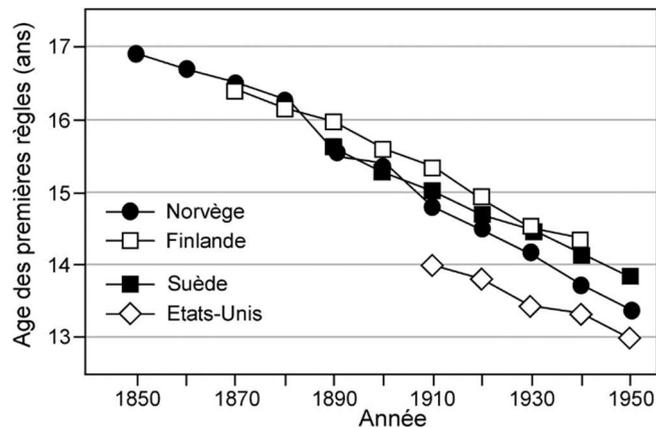


Figure 8 : Evolution séculaire de l'âge des premières règles dans 4 pays (Données de l'INSERM) (36).

De plus, certaines publications font l'état d'une avancée de l'âge d'apparition des signes pubertaires à la fois aux USA (37) mais aussi en Europe (38). Dans une étude de Copenhague, ils concluent à une différence significative du début de la puberté entre 2 cohortes séparées de plusieurs années et ajustées sur l'indice de masse corporelle (IMC) (1991 et 2006) (38).

En France, une étude descriptive transversale a analysé l'incidence nationale et les tendances spatiales de la puberté précoce centrale idiopathique en France entre 2011 et 2013. Le taux d'incidence national était donc de 2,68 [IC 95% : 2,55-2,81] pour 10 000 filles (1 173 nouveaux cas/an). Chez les filles, on observe une hétérogénéité spatiale structurée (écarts d'incidence de 1 à 12), géographiquement concordante, avec des incidences plus marquées en Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes (39).

Au vu de ces différents résultats et du débat mondial toujours controversé, une équipe bordelaise met en place actuellement une étude nommée PROSPEL qui permettra d'obtenir les premières données françaises concernant l'âge d'apparition des signes pubertaires (40).

ii. Perte folliculaire physiologique et pathologique

Physiologiquement, la diminution du stock de follicules primordiaux est continue depuis la vie fœtale jusqu'à la ménopause ; le stock va de 7 millions de cellules souches in utero, à 1 millions de follicules à la naissance puis à 300 000 follicules à la puberté et enfin à 1000 follicules à la ménopause. Divers travaux scientifiques ont été publiés et ont modélisé la courbe de décroissance des follicules de la réserve ovarienne en fonction de l'âge féminin (Figure 9) (41).

Cette perte folliculaire est un phénomène complexe influencée par l'âge, la génétique et les facteurs environnementaux (42).

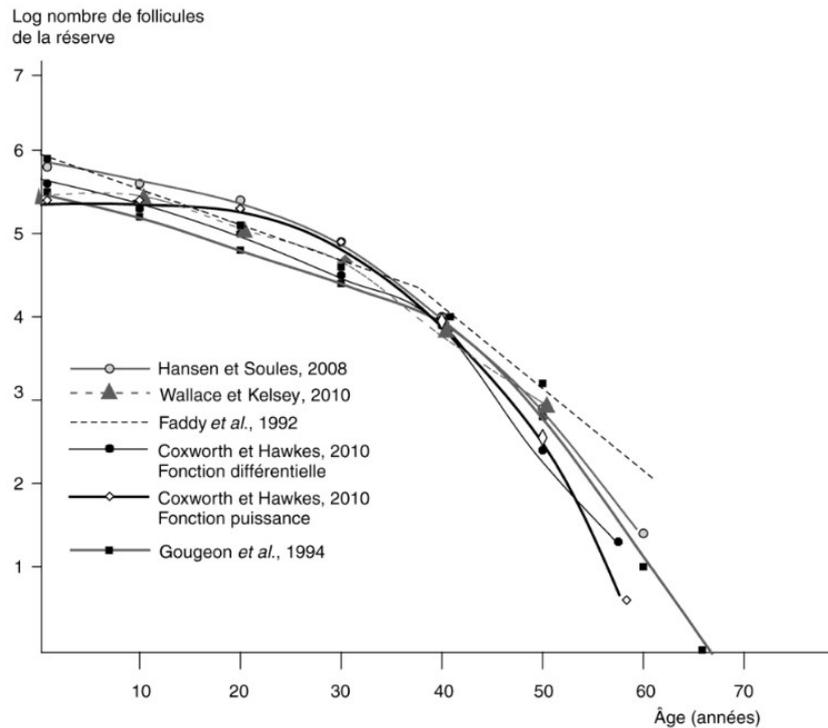


Figure 9 : Différents modèles mathématiques décrivant l'épuisement de la réserve ovarienne (41)

La ménopause correspond à l'épuisement physiologique du stock de follicules ovariens soit de la RO associé à un arrêt du fonctionnement ovarien endocrine. L'âge moyen de survenue est relativement stable (50 ans). Elle peut être influencée par les antécédents médicaux et certains facteurs génétiques et environnementaux. Quelques études dans la littérature rapportent l'importance de ces facteurs (43,44).

Cette notion est à différencier de la diminution pathologique de la réserve ovarienne (DRO). La DRO n'est pas clairement définie dans la littérature mais la Société Américaine de médecine reproductive (ASRM) la réfère à trois concepts qui sont une diminution de la qualité ovocytaire, de la quantité ovocytaire et du potentiel reproductif à savoir la réponse à la stimulation ovarienne (45).

Dans une étude récente de 2015, une équipe américaine a réalisé une cohorte rétrospective sur 181 536 couples en cours d'AMP. La prévalence de la DRO augmente significativement entre 2004 et 2011 dans cette population ($p < 0,001$), soit de 19 à 26% (46).

Ainsi cette étude pose la question d'une diminution de la RO chez les femmes. Toutefois, il n'est pas possible de généraliser à la population générale. En effet, cette étude possède un

principal biais de sélection puisqu'il s'agit uniquement de couples suivis en centre d'AMP aux États-Unis. De plus, on observe des tendances à des grossesses plus tardives, des bilans de RO réalisés de plus en plus précocement ainsi qu'un recours à l'AMP plus rapide, ce qui empêche l'évaluation réelle de l'évolution de la RO chez les femmes de la population générale. Il serait nécessaire de réaliser davantage d'études à niveaux de preuves élevés afin d'établir de façon certaine des évolutions significatives. De plus, actuellement, il n'existe pas de preuves qu'une diminution de la quantité ovocytaire soit nécessairement associée à une diminution de la qualité ovocytaire (47).

Enfin, l'insuffisance ovarienne prématurée (IOP), est un syndrome clinique défini par une perte de la fonction ovarienne avant 40 ans (Société Européenne de la Reproduction Humaine et d'Embryologie (ESHRE) 2016). Elle est caractérisée par une aménorrhée ou spanioménorrhée supérieure à 4 mois (primaire ou secondaire), des gonadotrophines élevées (FSH > 25 UI/l) à 2 reprises et un âge inférieur à 40 ans (ESHRE). Selon la classification de l'OMS, l'IOP est une anovulation de type III. La prévalence de l'IOP est estimée à 1% : elle est relativement stable par rapport aux années 60 : 1-2/100 avant l'âge de 40 ans, 1/1000 avant l'âge de 30 ans, 1/10 000 avant l'âge de 20 ans (48).

Les IOP peuvent avoir plusieurs étiologies, à savoir génétiques, auto-immunes, iatrogènes ou idiopathiques dans la majorité des cas. Les causes génétiques les plus fréquentes sont le syndrome de Turner et la prémutation Fragility Mental Retardation 1 (FMR1), mais de nombreux gènes ont été identifiés comme potentiellement responsables d'une baisse de la RO (49). Concernant les causes iatrogènes, certaines chimiothérapies +/- radiothérapies peuvent endommager la fonction ovarienne (50) et une étude de 2011 rapporte un impact potentiel de la chirurgie des endométriomes (51). Dans la littérature, on retrouve de même des effets probables de certains facteurs environnementaux ; une ancienne étude de *Sharara et al.* suggère l'impact de certains toxiques environnementaux sur la fonction ovarienne (52).

En conclusion dans l'ensemble, ces travaux ne permettent pas d'apporter de conclusion forte concernant l'évolution temporelle de la fertilité des couples au cours des dernières décennies dans les pays industrialisés. En l'absence de système de surveillance de la fertilité dans la plupart de ces pays, une réponse à cette question est peu susceptible d'être apportée prochainement.

Néanmoins, ces tendances posent de nombreuses questions dans la communauté scientifique et la question de l'environnement est au centre de tous les débats actuels.

III. Impact de l'environnement sur la fertilité

L'environnement est au centre de nombreux débats actuels, tant dans la communauté scientifique que dans les médias du quotidien. En effet, depuis quelques années, de nombreuses études paraissent régulièrement avec de nouvelles informations concernant l'impact probable de l'environnement sur les fonctions de reproduction humaine. Toutefois, les données ne sont pas toujours d'une fiabilité évidente et se pose souvent la question des différentes méthodologies statistiques utilisées. De plus, l'exposition aux substances chimiques largement présentes dans l'environnement constitue un type de risque qu'il est important d'explorer puisqu'il pourrait être maîtrisé.

Ainsi, il est probable que les agents environnementaux soient susceptibles d'entraîner des modifications sur la fertilité humaine mais encore de nombreux constats sont à l'état d'hypothèses nécessitant d'être confirmées par des études avec niveaux de preuves élevés. L'absence de données historiques sur les expositions environnementales à l'échelle des populations ne permet pas d'expliquer la cause des évolutions des fonctions de reproduction humaine. Les scientifiques ont tenté d'expliquer ces différences mais les études restent incomplètes et ne permettent pas totalement d'incriminer tel ou tel exposant responsable de ces évolutions.

De plus, la fertilité pourrait être liée à certains facteurs toxiques agissant durant la vie intra-utérine maternelle et liée à d'autres facteurs acquis à l'âge adulte (expositions environnementales, consommation de tabac, cannabis, alimentation, stress, profession...).

Ainsi, on dispose actuellement de nombreuses informations sur l'effet nocif de certaines expositions environnementales précises comme le tabagisme (à l'âge adulte ou subi durant la vie intra utérine), ou certaines expositions professionnelles mais ces données sont très faibles au vu de l'ensemble des expositions possibles.

a) Agents environnementaux

i. Définition

Les toxiques environnementaux désignent l'ensemble des facteurs exogènes et non-essentiels aux êtres humains. Rejetés dans l'environnement, ils peuvent être alors préjudiciables à la santé humaine et/ou à l'environnement. L'industrialisation de notre société maximise l'utilisation de ces substances et pose un réel problème de santé publique.

ii. Toxicocinétique

Le devenir d'un xénobiotique dans l'organisme peut se schématiser selon quatre étapes majeures : absorption, distribution (avec stockage éventuel dans des organes et tissus cibles), biotransformation de la substance absorbée et élimination (Figure 10). L'ensemble des données de toxicocinétique est issu de la ligne directrice 417 de l'Organisation de coopération et de développement économique (OCED) (53).

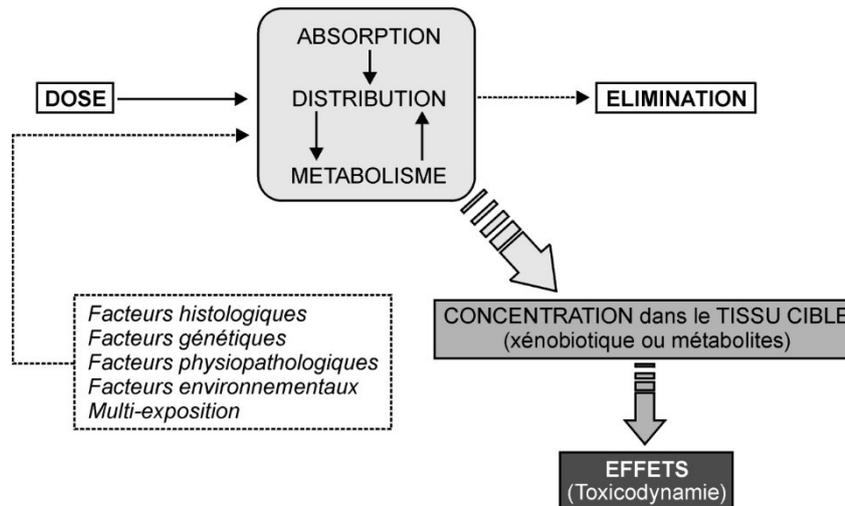


Figure 10 : Principales étapes pharmacocinétiques

(http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/222/Chapitre_14.html consulté le 25/02/20)

Selon les propriétés physicochimiques (masse moléculaire, degré d'ionisation, réactivité, solubilité) et les sources d'exposition, les polluants environnementaux peuvent être absorbés de différentes façons (voie cutanée, orale, pulmonaire...) et distribués dans différents tissus de manière active ou passive. Des différences existent selon la nature de la barrière à franchir (peau, poumon, paroi intestinale...) et la taille des molécules.

Les substances lipophiles peuvent plus facilement traverser une membrane dont les constituants sont des lipides alors que les substances ionisées seront arrêtées sauf au niveau des pores membranaires pour les plus petites molécules. La membrane des cellules constitue ainsi une barrière efficace protégeant les cellules contre des xénobiotiques hydrosolubles.

La relation entre la dose externe et la dose interne dépend essentiellement du niveau d'absorption, lui-même affecté par le caractère lipophile de la substance ou encore de l'efficacité des systèmes d'efflux. En effet, au cours de leur évolution, les organismes ont développé des systèmes limitant l'accumulation des xénobiotiques : il s'agit de transporteurs

membranaires permettant une sortie rapide des molécules indésirables et des systèmes de détoxification.

La distribution tissulaire est le processus par lequel une substance absorbée (ou ses métabolites) se répartissent dans les différents organes et tissus. Comme pour l'absorption, les mécanismes de diffusion dépendent en premier lieu des propriétés physico-chimiques des substances. Par exemple, pour ce qui est de l'exposition environnementale du fœtus, le franchissement de la barrière placentaire est à étudier puisque la vie fœtale constitue une période particulièrement sensible du développement.

L'élimination des substances non ionisées lipophiles (qui sont facilement absorbées et distribuées) implique l'intervention des systèmes de détoxification pour être rendues hydrosolubles et ainsi excrétées par les voies biliaires et urinaires. Ce processus de métabolisme et d'excrétion des xénobiotiques implique de nombreux systèmes enzymatiques.

Pour pouvoir être excrétées dans l'urine ou dans la bile, les molécules doivent être hydrosolubles. La transformation chimique du xénobiotique est essentiellement catalysée par des enzymes qui fonctionnent avec des co-facteurs endogènes. Conceptuellement, ce processus a été séparé en deux phases au cours desquelles le xénobiotique est oxydé, réduit ou hydrolysé (phase I) et/ou conjugué à l'acide glucuronique, à un groupement sulfate ou acétate, au glutathion ou encore à un acide aminé (phase II). Ces réactions prennent en charge non seulement les xénobiotiques, mais également les composés endogènes comme les stéroïdes, les prostaglandines ou encore certaines vitamines.

Les monooxygénases à cytochrome P450 (CYP), enzymes membranaires localisées dans le réticulum endoplasmique, jouent un rôle majeur dans le métabolisme des xénobiotiques. On dénombre une soixantaine de CYP différents chez l'homme et une douzaine d'entre eux sont utilisés dans le métabolisme des xénobiotiques, parmi lesquels les formes 1A1/2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 sont les plus fréquemment impliquées. Un polymorphisme génétique, fréquent pour les formes 2C9, 2C19 et 2D6, se traduit par des différences interindividuelles de susceptibilité à l'action des toxiques.

Les réactions de phase II les plus fréquemment utilisées par l'organisme sont la glucuronidation et la conjugaison au glutathion et au groupement sulfate. Même si un grand nombre de tissus peuvent exprimer des enzymes de biotransformation, c'est le foie qui est l'organe principal du métabolisme. Il est toutefois possible que certaines isoformes particulières soient spécifiquement exprimées dans un tissu extra-hépatique (ex : aromatase).

Les voies de bioactivation passent le plus souvent par la production d'un métabolite ayant une affinité ou une activité bien plus forte que la substance initiale vis-à-vis d'une protéine de transport ou d'un récepteur nucléaire. Ainsi, certaines substances, inactives dans leur état initial, peuvent devenir œstrogéniques après l'intervention d'une enzyme, généralement un cytochrome P450 ; il en est ainsi pour les phtalates ou encore les composés polybromés (54).

Une fois formés, les métabolites sont alors excrétés dans l'urine par le rein ou éliminés dans les fèces via la bile. L'excrétion dans le lait maternel peut également intervenir de façon substantielle, comme cela a été montré pour les composés polybromés, les phtalates ou le bisphénol A (55–58).

iii. Effets et mécanismes d'actions : toxicodynamie

Les différents types d'effets des substances susceptibles d'altérer la fonction de reproduction, peuvent être envisagés en allant de l'échelle la plus fondamentale (perturbation endocrinienne, interaction avec les récepteurs nucléaires) à la plus intégrée (effets sur l'organisme).

Selon l'approche utilisée pour caractériser l'impact de ces substances, divers effets peuvent être mis en évidence. Au niveau le plus fondamental, les mécanismes moléculaires peuvent être explorés : il s'agit notamment d'identifier les récepteurs nucléaires pouvant interagir avec la substance considérée et de rechercher les effets des substances sur l'expression des gènes ou sur la transcription de certaines protéines. Au niveau cellulaire, l'impact des substances se caractérise par des perturbations des phénomènes d'apoptose, de prolifération ou de différenciation cellulaire... Au niveau de l'organisme, on peut s'intéresser à l'effet sur la survenue de certaines pathologies telles que les malformations congénitales ou l'infertilité. Définir la toxicité réelle des contaminants chimiques implique également une bonne connaissance de la toxicocinétique.

iv. Importance de la fenêtre d'exposition

Afin de déterminer l'impact des agents environnementaux sur la reproduction humaine, il est important de préciser l'importance de la fenêtre d'exposition. En effet, de nombreuses études ont montré qu'un composé pouvait avoir des effets différents suivant sa dose et sa période d'exposition. Par exemple, des études chez les rongeurs ont montré que les effets du bisphénol A (BPA) et des phtalates étaient différents selon les stades d'exposition (59).

Chez tous les vertébrés, les gonades mâles et femelles se développent à partir d'une ébauche embryonnaire initialement bipotentielle mâle et femelle. A différents moments du développement, cette ébauche embryonnaire se différencie en mâle ou en femelle en fonction de son patrimoine génétique (mammifères, oiseaux) ou de certains facteurs environnementaux (reptiles, poissons). Il existe donc une détermination génétique du sexe et une détermination environnementale. Ces différents modes de différenciation sexuelle sont importants à distinguer afin d'évaluer les effets de certains facteurs environnementaux comme les perturbateurs endocriniens.

Chez les mammifères, le sexe génétique est déterminé à la fécondation, selon le chromosome sexuel apporté par le spermatozoïde (porteur ou non du chromosome Y). L'établissement du sexe gonadique est sous contrôle génétique et dépend de la présence du gène Sex-determining Region of Y chromosom (SRY) (sur le chromosome Y). Suite à l'action du gène SRY, une cascade d'autres gènes est activée dans le testicule (60). Tandis qu'en l'absence de SRY et en présence de deux chromosomes X, la gonade se différencie en ovaire. Cette période de différenciation gonadique se réalise chez l'homme entre la 5ème et la 8ème semaine de gestation. Le développement fœtal et néonatal des gonades est une phase particulièrement sensible puisque toute exposition capable de perturber ces étapes précoces aura des répercussions sur les fonctions de reproduction.

En fonction du sexe, les gonades se différencient ensuite pour produire des gamètes (gamétogenèse) et synthétiser des hormones (stéroïdogénèse) sous l'effet desquelles le tractus génital interne et externe va évoluer : mise en place de l'appareil de reproduction. La différenciation du tractus génital mâle est beaucoup plus dépendante de la production d'hormones que ne l'est celui de la femelle. En effet, les ovaires du fœtus ne sont pas indispensables à la féminisation de l'organisme alors que les testicules le sont pour la masculinisation. Ainsi, cela explique que certaines substances induisent des effets plus marqués chez le mâle que chez la femelle. En revanche, la disparition ou la diminution brutale d'un grand nombre de cellules germinales aura des répercussions sur la différenciation de l'ovaire alors que l'absence de spermatogonies n'influence pas la différenciation du testicule (61).

Le stock de follicules primordiaux formé dans l'ovaire fœtal est fixe et déterminé pour toute la vie reproductive de la femme alors que la spermatogenèse produit des gamètes de façon continue, de la puberté à la sénescence chez l'homme. Toute altération quantitative des cellules germinales survenue très tôt chez la femelle sera donc irréversible et peut avoir des effets à très long terme (20 à 30 ans) sur la fertilité.

L'environnement peut donc perturber les fonctions ovariennes chez la femme et les fonctions testiculaires chez l'homme pendant les étapes importantes de la vie intra-utérine d'une part mais aussi dans l'enfance et dans la vie adulte d'autre part. De plus, les effets des expositions *in utero* peuvent se révéler parfois à très long terme ou peuvent s'atténuer avec le temps. Il est donc indispensable de réaliser davantage d'études longitudinales avec plusieurs périodes d'investigations (expositions *in utero*, à la naissance, à la puberté, à l'âge adulte).

b) Données connues sur certains polluants

i. Tabac

Le tabac est un toxique bien connu de la population générale et largement répandu puisqu'il concerne près de 16 millions de personnes en France. En 2018, selon les dernières données de Santé Publique France, 32% des 18-75 ans fumaient du tabac occasionnellement (35,3% des hommes et 28,9% des femmes) et la prévalence du tabagisme quotidien était de 25,4% (28,2% des hommes et 22,9% des femmes). Aux États-Unis, environ 21% des femmes en âge de procréer et 22% des hommes en âge de procréer sont consommateurs de tabac (62).

La composition chimique du tabac est très complexe. La fumée de cigarette contient plus de 4000 métabolites dont certains possèdent des propriétés carcinogéniques et génotoxiques (63). Ces différentes molécules incluent les hydrocarbures aromatiques polycycliques avec au premier plan le Benzo[a]pyrène (B[a]p), des métaux lourds (cadmium, plomb, cobalt), des alcaloïdes (nicotine), des amines aromatiques, des nitrosamines. S'ajoutent à cela les additifs, les humectants, les aromatisants et les agents de combustion. En reproduction, les principaux constituants du tabac pouvant être incriminés sont le B[a]p, le cadmium et la nicotine. Tous ces composants sont retrouvés, de façon proportionnelle à la consommation de cigarettes, dans les liquides biologiques reproductifs (liquide folliculaire et plasma séminal) (63–67).

- Impact global sur la grossesse :

Le tabagisme serait associé à une augmentation du risque de fausses couches, de grossesse extra utérine, de ruptures prématurées des membranes, de naissances prématurées, de retards de croissance intra-utérins, de placentas prævia. Une diminution de la fécondabilité naturelle est aussi observée chez les consommateurs de tabac (62).

- Impact du tabagisme féminin sur la fécondité naturelle

Une méta-analyse portant sur une population de 10928 fumeuses comparées à 19179 non fumeuses montrent un délai de conception augmenté de 60% chez les fumeuses. Dans les 12 études utilisées pour cette méta-analyse, la valeur globale de l'Odds Ratio (OR) pour le risque d'infertilité chez les femmes fumeuses par rapport aux non-fumeurs était de 1,60 ; IC 95% [1,34-1,91] (68).

En 2000, une étude de population réalisée sur 15000 grossesses montre après correction des facteurs de confusion, une fréquence de délai nécessaire pour concevoir supérieur à 12 mois, augmentée de 54% chez les fumeuses. Cet effet était dose dépendant, et le tabagisme passif était aussi néfaste que le tabagisme actif (69).

Plus récemment, une étude prospective de 2019 montre une légère diminution de la fécondabilité chez les femmes fumeuses régulières (Fecundability ratio (FR) = 0.81 ; IC 95% [0,68 - 0,95]), chez les femmes fumeuses occasionnelles (FR=0.78 ; IC 95% [0.64-0,94]), ainsi que chez les femmes avec tabagisme sevré (FR=0.87 ; IC 95% [0,79-0.96]). Cette diminution était encore plus marquée chez les femmes fumant plus de 10 cigarettes/j pendant plus de 10 ans (FR=0.66 ; IC 95% [0.47-0,94]). L'exposition *in utero* à plus 10 cigarettes/j chez les femmes est de même associée à une diminution de la fécondabilité (FR = 0,64 ; IC 95% [0,45-0,91]). Toutefois, après ajustement des facteurs de confusion, la diminution du nombre de grossesses n'est plus significative, ce qui remet en question le postulat de l'effet délétère certain du tabagisme sur la fécondité naturelle (70).

- Impact du tabagisme sur la fertilité masculine

Dans le cas d'une exposition durant la vie intra-utérine, le tabagisme est associé à un âge de la puberté plus précoce (71), à un volume testiculaire à l'âge adulte diminué (71,72) ainsi qu'à des caractéristiques spermatiques à l'âge adulte altérées.

Pour une consommation tabagique à l'âge adulte, la littérature scientifique rapporte des altérations de la mobilité, de la numération, de la vitalité et une augmentation des anomalies morphologiques, de la leucospermie ainsi que du nombre de spermatozoïdes porteurs d'adduits. Néanmoins, les résultats du spermogramme restent le plus souvent dans la norme (62).

- Impact du tabagisme sur la fertilité féminine

Chez les femmes de 38 à 49 ans, une étude de 2012 montre que le taux de FSH basal est plus élevé chez les fumeuses que chez les non fumeuses (73). Ces résultats ont été confirmés dans une autre étude de 2010 qui retrouve une diminution significative de l'AMH chez les fumeuses âgées (74). D'autre part, les femmes fumeuses atteindraient l'âge de la ménopause en moyenne 2 ans plus tôt ; cet effet serait dose et temps dépendant (75).

- Impact du tabagisme sur les résultats en AMP

En FIV, on peut observer chez les fumeuses une diminution du taux de grossesse (OR=0,66 ; IC 95% [0,49-0,88]) comme l'a montrée la méta analyse de *Augood* réalisée à partir de 9 études et 2000 femmes (68). Dans une étude de 1998, on observe une diminution du nombre d'ovocytes recueillis ainsi qu'un nombre plus élevé d'ovocytes immatures (76).

De plus, une revue de la littérature réalisée en 2009 sur des fumeuses en circuit AMP, retrouvent des résultats concordants : les patientes fumeuses présentaient un taux de naissance vivante par cycle plus faible (OR=0,54 ; IC 95% [0,30-0,99]), un taux de grossesse évolutive par cycle plus faible (OR=0,56 ; IC 95% [0,43-0,73]), un taux plus élevé de fausses couches spontanées (OR=2,65 ; IC 95% [1,33-5,30]) et des risques significativement plus élevés de grossesses extra-utérines (OR=15,69 ; IC 95% [2,87-85,76]) (77).

En cas de tabagisme masculin, il existe aussi un effet délétère sur les résultats en FIV : les taux de grossesses cliniques en FIV classique ou en ICSI sont inférieurs à ceux retrouvés en l'absence de tabagisme (78).

Le tabac est donc un toxique environnemental bien connu, directement lié aux modes et aux habitudes de vie. Malgré la présence de quelques études dont les résultats divergent, la prévention est nécessaire afin de réduire l'effet délétère supposé de l'exposition tabagique sur la grossesse, la fécondabilité naturelle, la fertilité masculine et féminine ainsi que sur les résultats de fécondation *in vitro*.

ii. Bisphénol A

Le bisphénol A, (BPA, 4,4-isopropylidènediphénol) est un composé chimique de synthèse largement utilisé dans l'industrie des plastiques de type polycarbonates et de celle des résines époxydes (Figure 11).

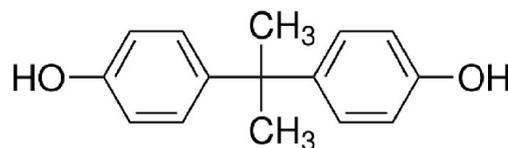


Figure 11 : Structure chimique du bisphénol A

Les polycarbonates sont très utilisés dans des produits de consommation courants, des lunettes de soleil aux récipients pour l'eau et la nourriture. C'est aussi un antioxydant dans les plastifiants et dans le polychlorure de vinyle (PVC), ainsi qu'un inhibiteur de polymérisation dans le PVC.

L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a identifié, en France, près d'une soixantaine de secteurs d'activité potentiellement utilisateurs de cette substance. L'Agence, sur la base de ses travaux portant sur l'étude des usages et l'expertise des effets sanitaires du BPA a recommandé dès septembre 2011 une réduction des expositions de la population, notamment par sa substitution dans les matériaux au contact des denrées alimentaires. Ces recommandations ont été confirmées par l'expertise de l'Agence publiée en 2013. Depuis le 1^{er} janvier 2015, l'usage du BPA est proscrit dans la composition des contenants alimentaires (biberons, bouteilles, conserves, etc.). Fin mars 2014, le Comité d'évaluation des risques (CER) de l'Agence européenne des substances chimiques (ECHA) a délivré, sur la base de l'ensemble des données, un avis favorable à la proposition française de classement du BPA en tant que substance toxique pour la reproduction de catégorie 1B¹. L'exposition au BPA se fait donc essentiellement *via* la consommation de nourriture contaminée au contact de polycarbonates et de résines.

Il est important de noter qu'il existe des différences inter-espèces dans les processus d'élimination du BPA, ce qui justifie une certaine prudence quant à la transposition à l'Homme des résultats toxicologiques obtenus chez l'animal.

- *Impact de l'exposition au bisphénol A sur la population générale*

Dans la littérature scientifique, les données semblent assez controversées ; en effet quelques études rapportent une absence d'effet du BPA sur la fécondabilité de la population générale alors que d'autres études affirmeraient l'inverse.

Ainsi, une cohorte prospective réalisée sur 501 couples entre 2005 et 2009 rapporte une absence d'effet du BPA sur la fécondabilité mesurée par le DNC (79). De plus, une étude rétrospective réalisée sur 1742 femmes en 2015 et une cohorte prospective sur 221 femmes en 2016 parviennent à une conclusion similaire (80,81).

A l'inverse, une cohorte prospective chinoise incluant 700 couples chinois en attente de grossesse met en avant une diminution de 13% de la fécondabilité ainsi qu'une augmentation du risque d'infertilité de 20% par unité de concentration urinaire de BPA (82).

¹ Substance reprotoxique de Catégorie 1B : Substance présumée toxique pour la reproduction humaine (définition au sens de la réglementation européenne CLP (Classification, Labelling and Packaging) pour les substances CMR (cancérogènes, mutagènes, reprotoxiques).

En 2018, une cohorte rétrospective de 877 couples rapporte une absence d'effet du BPA sur la fécondabilité dans les modèles principaux mais dans les modèles plus complexes, l'acide folique pré-conceptionnel semblerait modifier l'effet du BPA et des phtalates.

Ainsi, actuellement il n'existe donc pas de lien certain ou évident sur l'impact du BPA sur la fécondabilité de la population générale (83).

- *Impact de l'exposition au bisphéno A sur la reproduction féminine*

Concernant l'exposition au BPA chez les femmes, il existe de nombreuses données animales disponibles mais assez peu de données vérifiées chez l'Homme (84). Ainsi, chez les rongeurs, les diverses expositions entraîneraient des effets différents selon la période d'exposition.

Dans la littérature, il semblerait que le BPA affecte la maturation ovocytaire ; en effet de nombreuses publications rapportent des effets sur l'ovogenèse en particulier chez les femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (85). Le SOPK, étiologie la plus fréquente de dysovulation et d'hyperandrogénie, souvent associé au syndrome métabolique, est un réel problème de santé publique puisqu'il touche 7 à 15% des femmes de la population mondiale (86). Ainsi de nombreuses études chez l'homme et chez l'animal ont montré des taux sériques de BPA plus élevés chez les femmes atteintes de SOPK que chez les groupes témoins (85,87,88). Dans une étude de 2011 est démontrée une association significative entre les taux d'androgènes chez les femmes SOPK et les niveaux de BPA (87).

Le BPA a été de plus suspecté d'avoir certains effets sur la survenue de fausses couches successives, d'endométrioses, de cancers du sein ou de troubles de la fonction hormonale mais les conclusions restent limitées. En effet, ces études sont très difficilement interprétables en raison d'importants biais méthodologiques (89–92).

- *Impact de l'exposition au bisphéno A sur la reproduction masculine*

De nombreuses études sur les rongeurs ont démontré des effets néfastes sur les marqueurs de la fertilité masculine en raison de l'exposition au BPA pendant l'enfance ou à l'âge adulte. Chez l'homme, les résultats sont divergents. En 2014, une association inversement significative est observée entre l'excrétion urinaire de BPA et la mobilité progressive dans l'étude de *Lassen* (93) mais aucune association concernant les autres caractéristiques spermatiques n'a été mise en avant. La population étudiée était une cohorte de jeunes danois en bonne santé. Dans l'étude de *Meeker et al.* en 2010, les résultats suggèrent une association entre l'exposition au BPA et des modifications hormonales sur une cohorte de 167 hommes, conjoints de patientes infertiles (94). En 2016, une revue montre que quelques études ont signalé des associations négatives avec divers paramètres spermatiques mais il y avait peu de tendances cohérentes entre les études (95).

Dans l'ensemble, bien que la littérature sur ce sujet se développe, les preuves étayant un lien entre l'exposition masculine au BPA et la santé reproductive masculine restent limitées et non concluantes.

- Impact de l'exposition au bisphénol A sur les résultats en FIV

Il semblerait dans la littérature que les résultats ne soient pas concordants. Dans une cohorte prospective de 2010 réalisée sur des femmes en circuit AMP, des taux urinaires élevés de BPA étaient associés à une diminution du pic d'œstradiol ainsi qu'à un faible nombre d'ovocytes ponctionnés (96). En 2012, *Ehrlich et al.* mettent en avant des résultats similaires en incluant davantage de patientes (97). En 2011, l'équipe de *Bloom et al.* observe aussi une diminution du pic d'œstradiol mais ne retrouve pas d'association significative entre les taux élevés de BPA urinaires et le nombre d'ovocytes ponctionnés (98).

Enfin, l'étude de *Minguez Alarcon et al.*, réalisée sur 256 femmes et 375 cycles de FIV, conclut à une absence de significativité du BPA urinaire sur l'ensemble des paramètres inhérents à la FIV (nombre d'ovocytes ponctionnés, taux de maturation, taux d'implantation...). A noter l'âge, l'origine ethnique, l'indice de masse corporelle, le statut tabagique et l'étiologie ont été intégrés dans les modèles statistiques (99). Ainsi, il n'existe pas de lien certain entre l'exposition au BPA et les résultats en FIV, il est nécessaire d'envisager davantage d'études.

iii. Phtalates

Les phtalates sont un groupe de produits chimiques dérivés (sels ou esters) de l'acide phtalique (Figure 12). Ils sont donc composés d'un noyau benzénique et de deux groupements ester placés en *ortho* et dont la taille de la chaîne alkyle peut varier.

Les phtalates sont couramment utilisés comme plastifiants des matières plastiques en particulier du PVC.

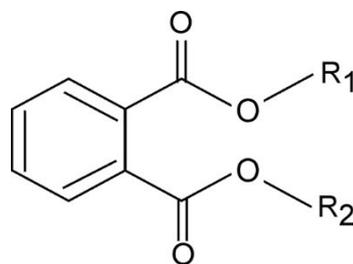


Figure 12 : Structure chimique de base des phtalates

Produits à quelques trois millions de tonnes par an dans le monde, les phtalates sont présents à des niveaux différents dans notre environnement quotidien : cosmétiques, peintures, vêtements, jouets. Plusieurs phtalates ont été classés dans la catégorie 1B par l'ECHA. L'exposition peut se faire par voie digestive, respiratoire ou cutanée et les phtalates agissent majoritairement comme perturbateurs endocriniens ou par stress oxydatif.

- *Impact de l'exposition aux phtalates sur la population générale*

La littérature scientifique rapporte quelques études réalisées dans la dernière décennie sur l'impact de l'exposition aux phtalates sur la population générale dont les résultats apparaissent comme contradictoires.

En effet, plusieurs études ayant différentes méthodes statistiques et divers groupes d'expositions concluent à une absence d'effet de l'exposition aux phtalates sur la fécondabilité (79–81,83). A l'inverse dans une étude récente de 2016, *Thomsen* conclut à une baisse de fécondité associée à la concentration urinaire de phtalate de mono-éthyl (MEP) (100).

Ainsi, actuellement il n'existe donc pas de lien certain ou évident sur l'impact des phtalates sur la fécondabilité de la population générale.

- *Impact de l'exposition aux phtalates sur la fertilité masculine et féminine*

Plusieurs études épidémiologiques ont signalé des altérations des hormones de la reproduction chez les hommes exposés aux phtalates mais les résultats sont contradictoires et la base de preuves est limitée (101,102). Cependant, est rapportée à la fois dans des études chez le rongeur et chez l'homme, une diminution de certaines caractéristiques spermatiques comme l'a montré *Specht* (103).

Sur la fertilité féminine, de nombreuses études animales sont retrouvées mais très peu d'études sur l'Homme. Il apparaît dans les modèles animaux une diminution du nombre de follicules primordiaux, une augmentation du taux de progestérone et une diminution des taux d'œstradiol (104) ainsi que chez l'Homme une diminution du CFA (105). Néanmoins les niveaux de preuves restent faibles et il est nécessaire de continuer les études sur le sujet.

- *Impact de l'exposition aux phtalates sur les résultats en FIV*

Quelques études récentes ont étudié l'association possible entre l'exposition aux phtalates et notamment à ses métabolites avec les résultats de FIV.

Ainsi, il a été retrouvé une association négative entre des niveaux d'expositions accrus (caractérisés le plus souvent par des prélèvements urinaires avec dosage des différents métabolites des phtalates) avec le nombre d'ovocytes matures, fécondés et le nombre d'embryons obtenus (106,107). Plus récemment, *Al Saleh* en 2019 met en évidence une

diminution du nombre de naissances vivantes chez les couples exposés au métabolite principal, le mono-2-ethylhexyl phtalate (MHEP) (RR=1,65 ; p=0,046) (108).

iv. Polluants organiques persistants (POP) et pesticides

Les polluants organiques persistants ont les 4 propriétés suivantes : ils sont persistants, bioaccumulables, toxiques et mobiles. Ils comprennent en particulier les dioxines, les polychlorobiphényles (PCB), les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les pesticides.

- Impact de l'exposition aux POP et pesticides sur la fertilité générale

Depuis quelques années, la communauté scientifique s'est penchée sur l'association possible entre les POP et pesticides et les fonctions de reproduction. Une étude de 2014 de *Buck-Louis* fait un résumé des différentes cohortes ayant traité le sujet (109).

Ainsi, certains exposants seraient impliqués dans une baisse de la fécondabilité : les polychlorobiphényles (PCBs), les pesticides (dichlorodiphényldichloroéthylène (DDE)), dichlorodiphényltrichloroéthane (DDT)), les métaux lourds (mercure, cadmium), ou encore le perfluorooctane sulfonate (PFOS).

Certains pesticides et polluants environnementaux pourraient avoir un rôle dans la survenue d'hypospadias, pathologie multifactorielle (110,111). Cependant, une étude de *Carmichael*, réalisée sur 2195 témoins et 690 patients atteints d'hypospadias montre que la majorité des pesticides n'est pas associée à cette pathologie (112). Les résultats semblent rester contradictoires et il est nécessaire de continuer les études.

Concernant l'impact sur la fertilité féminine, les modèles animaux sont nombreux mais les modèles chez l'Homme font défaut. Toutefois, une étude publiée en 2011, a montré l'importance de l'exposition *in utero* à certains pesticides. Les PCB dans des échantillons de sérum de mères prélevés entre 1960 et 1963 ont été mesurés, 1 à 3 jours après la naissance de leurs filles. Le délai de survenue d'une grossesse a ensuite été mesuré chez les 289 filles. L'exposition *in utero* aux PCB chez la mère entraînait une diminution de 38% de la fécondabilité chez la fille (113).

- Impact de l'exposition aux POP et pesticides sur les résultats de FIV

La majorité des études disponibles a étudié les résultats en FIV avec l'exposition aux POP en effectuant des mesures de ces substances dans le liquide folliculaire ou dans le sérum. *Jirsovà* en 2010 ne retrouve pas d'association significative entre les résultats de FIV et les dosages de DDT et le dichlorure de propylène (DCP) (114).

Une étude de 2012 met en avant une corrélation inverse entre les PCB, le DDE et les taux de fécondation (115). *Al-Hussaini* en 2018 montre que des concentrations élevées de lindane, de

DDT, de diazinon et de chlorpyrifos sont associées de manière significative à un taux d'implantation plus faible (116).

v. Conclusion et perspectives

Les études sur les toxiques environnementaux englobent les expositions prénatales et postnatales, et comprennent plusieurs plans d'étude et types de population. Celles-ci sont majoritairement contradictoires et ne tendent pas toutes vers les mêmes constats, il est donc difficile actuellement d'avoir des conclusions certaines. Désormais, il faut donc s'intéresser de près aux parents de patients infertiles et réaliser des cohortes longues étudiant les effets transgénérationnels.

Enfin, bien qu'il soit délicat d'établir des associations vérifiées avec les études épidémiologiques, la littérature humaine croissante corrélant l'exposition aux polluants environnementaux aux effets néfastes chez l'homme, ainsi que les modèles animaux, fournit un soutien croissant au postulat que l'exposition environnementale à ces polluants peut être nocive pour l'homme.

PARTIE 2 : Impact des expositions environnementales professionnelles et extra-professionnelles sur les résultats de fécondation *in vitro* : cohorte prospective au CHU de Bordeaux.

I. Introduction

En regard de la partie I, l'environnement pourrait avoir un impact sur la fertilité humaine mais les mécanismes et les moyens de survenue restent encore aujourd'hui non complètement élucidés. Etudier l'effet des facteurs environnementaux sur les critères et les paramètres de fécondation *in vitro* pourrait permettre d'obtenir certaines réponses sur les mécanismes mis en cause. Ces données supplémentaires permettront ainsi d'étoffer les hypothèses actuelles et orienter d'autres pistes de recherches avec la mise en place possible de nouveaux moyens de prévention.

L'objectif principal de cette cohorte est ainsi d'étudier l'association entre les expositions professionnelles et extra-professionnelles et les critères de succès d'AMP.

II. Matériels et méthodes

a) Schéma d'étude

Il s'agit d'une cohorte prospective non interventionnelle où nous avons comparé les couples exposés versus les couples non exposés sur les critères de succès d'AMP en déterminant au préalable un seuil d'exposition.

b) Population étudiée

La population d'étude correspond à l'ensemble des couples (incluant les deux membres de celui-ci) en parcours d'AMP du CHU de Bordeaux. Les données d'analyses ont été recueillies *via* un questionnaire distribué aux couples le jour de la ponction ovocytaire.

i. Critères d'inclusion

- Ensemble des couples en parcours d'AMP intraconjugal.

ii. Critères de non-inclusion

- Couples en parcours AMP ayant recours au don d'ovocyte ou de sperme, ainsi qu'à l'accueil d'embryons.

- Couples en parcours d'AMP intra-conjugal circuit « risque viral »
- Barrière de la langue.
- Refus de participer à l'étude (non remplissage du questionnaire et/ou du consentement).

iii. Critères d'exclusion

- Absence de transfert frais (contamination des milieux de culture, freeze-all : vitrification de toute la cohorte embryonnaire)

iv. Faisabilité et modalités de recrutement

La sélection des patients correspond en réalité à l'ensemble des couples en parcours d'AMP intra-conjugal au sein du service de biologie de la reproduction-CECOS du CHU de Bordeaux. Tous les couples respectant les critères d'inclusion ont automatiquement été sélectionnés et invités à participer à cette étude. Un questionnaire portant sur leurs expositions environnementales leur a été remis le jour de la fécondation *in vitro* par les secrétaires du service de biologie de la reproduction (Annexe 1 et 2). Les couples sont ensuite revus par l'équipe de biologistes du service de biologie de la reproduction le jour du transfert embryonnaire (J2/J3 ou J5/J6) ; à cette consultation le questionnaire est rendu à l'équipe médicale. Ci-dessous, la figure 13 résume le calendrier de l'étude.

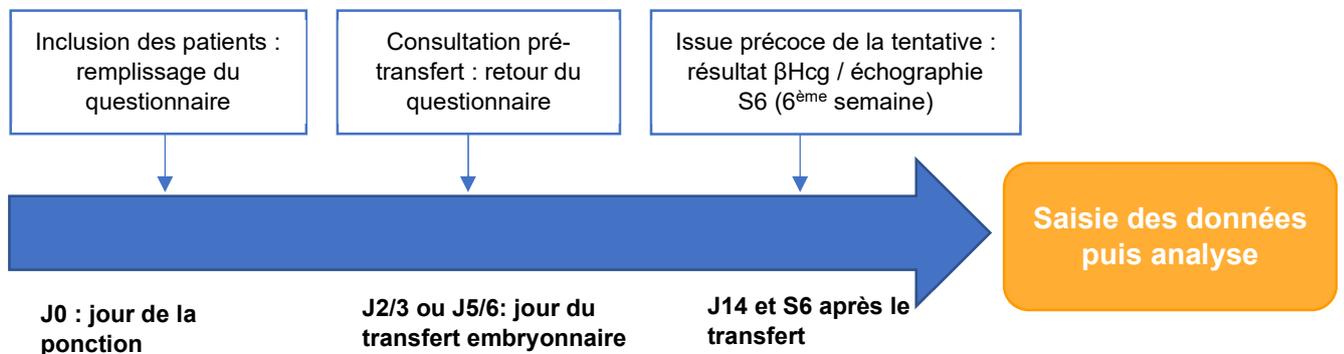


Figure 13 : Calendrier de l'étude (suivi par participant)

c) Critères d'évaluation

i. Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal est le taux de grossesse clinique par ponction, défini en pourcentage. Ce critère d'évaluation est recueilli sur le logiciel de traitement de données du centre appliqué à l'AMP « jfiv ». Ces résultats de grossesse sont incrémentés par l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire en se basant sur la visualisation d'un sac embryonnaire à l'échographie des six semaines (S6). Si la donnée est absente à la période désirée, le

personnel du service de biologie de la reproduction se charge du rattrapage des résultats (appel direct aux couples ou aux cliniciens).

La notion de grossesse clinique est donc un résultat préliminaire qui atteste à moyen terme d'un succès de la tentative d'AMP, néanmoins il faudra attendre le taux de naissance vivante par ponction pour affirmer un succès total.

ii. Critères d'évaluation secondaires

- Taux de fausses couches précoces pour le couple.
- Numération / Production totale / Mobilité spermatozoïdes pour l'homme (données recueillies sur les caractéristiques du sperme émis le jour de la tentative)
- AMH, FSH, E2 pour la femme.

d) Déroulement de la recherche

i. Calendrier de la recherche

- Durée de la période d'inclusion : 8 mois. Les données ont été recueillies sur des couples en parcours d'AMP du 20 avril 2019 au 13 décembre 2019.
- Durée de suivi par participant : 3 mois après la ponction (délai nécessaire pour obtenir l'issue précoce de la tentative).
- Durée totale de la recherche : 10 mois.

ii. Tableau récapitulatif du suivi participant

Tous les paramètres sont issus de deux sources pour chaque participant à l'étude : les données recueillies *via* le questionnaire destiné aux patients et les données issues du logiciel de traitement des patients en parcours AMP « jfiv ».

Concernant les données du questionnaire : elles ont été recueillies le jour du transfert embryonnaire par une version manuscrite du questionnaire (Annexe 1 et 2).

Concernant les données issues de « jfiv », elles se séparent en deux parties : les données générales de la population et les caractéristiques des cycles et des tentatives. Ci-joint un tableau récapitulatif :

- Données de la population (issues du logiciel « jfiv ») : recueillies au cours des consultations clinico-biologiques :

Age (Mme/Mr)
BMI (Mme/Mr)
Infertilité primaire/secondaire (Mme/Mr)
Rang de la tentative (Mme/Mr)
Parité (Mme/Mr)
Durée de l'infertilité (Mme/Mr)
Indication : anovulation/IOD/endométrirose/masculine/tubaire/idiopathique/autre/mixte (Mme/Mr)
E2, FSH J3 (Mme)
AMH (Mme)
Tabac, alcool, cannabis, autres drogues (Mme/Mr)
Traitement au long cours (Mme/Mr)

- Caractéristiques des cycles et des tentatives (données issues de « jfiv »)

Type de protocole : agoniste/antagoniste.
Nombre de jours de stimulations ovariennes.
FIV ou ICSI.
Qualité spermatique (production totale, mobilité).
Nombre d'ovocytes ponctionnés.
Nombre d'ovocytes matures (pourcentage d'ovocytes de métaphase II).
Taux de fécondation.
Nombre d'embryons total.
Nombre d'embryons à 2PN.
Nombre d'embryons congelés.
Morphologie embryonnaire de l'embryon transféré.
Taux de grossesse débutante.
Taux de grossesse clinique.
Taux de fausses couches précoces.

iii. Information des patients de l'étude et consentements

Les participants ont été informés des objectifs de l'étude et de l'utilisation de leurs données via une note d'information située dans le questionnaire reçu le jour de la ponction (Annexe 3). Sur cette note d'information sont précisés notamment les droits d'accès, d'opposition et de rectification à ces données. Le participant est également informé qu'il pourra à tout moment s'opposer à l'utilisation de ses données, dans le cadre de la recherche. D'autre part, un consentement écrit est signé par tout participant à l'étude en amont du remplissage du questionnaire (Annexe 4).

e) Gestion des données

Concernant les données recueillies, elles sont donc issues des questionnaires ainsi que du logiciel « jfiv ». Chaque donnée est associée à une variable (tableau correspondant) puis saisie manuellement dans le logiciel « Épi-info ». Les questionnaires sont saisis manuellement directement dans le logiciel (simple saisie). Les données scientifiques issues des logiciels métiers sont elles aussi saisies manuellement sur le même formulaire. Le questionnaire avec toutes les variables recueillies est donc présenté en annexe (Annexe 1).

f) Définition de l'exposition

i. Exposition professionnelle

Le seuil d'exposition professionnelle a été défini de deux façons différentes à partir des mêmes questionnaires :

- Seuil d'exposition professionnelle défini par expertise médicale : l'ensemble des dossiers a été expertisé par une ingénieure de santé-environnement et une docteure en santé publique. Le seuil d'exposition a été défini à partir de la catégorie socio-professionnelle et du secteur d'activité de l'emploi au moment de la tentative.

Sont considérés comme « exposés » à un certain groupe d'expositions les patients dont la probabilité d'exposition a été déclarée « moyenne » ou « forte » quelles que soient l'intensité et la fréquence d'exposition.

Les groupes d'expositions professionnelles retrouvées sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les solvants, les métaux, les pesticides, les médicaments, les rayonnements ionisants, la silice, chez l'homme et chez la femme. Chez l'homme, d'autres groupes d'expositions ont été retrouvés : les particules, les particules ultrafines (PUF), la résine, la chaleur et les fumées de soudure.

- Seuil d'exposition professionnelle basé sur les questionnaires déclaratifs. Ont été considérés « exposés » les patients dont une des expositions listées est supérieure ou égale à la fréquence suivante : « plusieurs fois par semaine » et/ou « tous les jours ou presque ».

Pour les analyses statistiques univariées, les expositions professionnelles ont été regroupées en deux grands groupes : les expositions aux particules fines et les expositions aux composés organiques. En effet, les activités professionnelles émettent un aérosol qui contient soit des particules fines ou ultrafines (minérales, carbone élémentaire...) soit des composés organiques volatils ou semi-volatils (solvants, résines...).

ii. Exposition extra-professionnelle

Concernant le seuil d'exposition extra-professionnelle, aucune expertise n'étant disponible, l'analyse portera seulement sur le seuil d'exposition basé sur le déclaratif. Ont été considérés « exposés » l'ensemble des patients dont au moins un des paramètres avait la fréquence suivante : « tous les jours ou presque » et/ou « plusieurs fois par semaine ».

Pour les analyses statistiques univariées, les expositions professionnelles ont été regroupées en quatre grands groupes : les produits ménagers et assimilés, les pesticides, les produits cosmétiques et les produits de bricolage.

g) Aspects statistiques

Le logiciel utilisé pour les analyses est « Epi-info 07 ».

Nous avons premièrement décrit la population d'étude en ce qui concerne leurs caractéristiques sociodémographiques (âge, niveau d'études et origine ethnique) puis les paramètres jugés pertinents sur les caractéristiques inhérentes à la FIV.

Ensuite, les expositions professionnelles et extraprofessionnelles ont été décrites en fonction du sexe. Les variables quantitatives ont été décrites par leurs moyennes et écart-types, et les variables qualitatives décrites par leurs effectifs et leurs fréquences (%).

Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées par le test de Kruskal-Wallis pour les variables quantitatives et avec le test de Chi-2/Fisher exact pour les variables qualitatives après vérification des conditions d'application. Le risque de première espèce (α) a été fixé au seuil de 5%.

La variable dépendante étant une variable qualitative binaire, l'association entre l'exposition professionnelle des couples aux particules ou aux composés organiques et le taux de grossesse clinique a été modélisée par une régression logistique binaire. Cette analyse a été conduite séparément chez les hommes et les femmes. Les résultats sont présentés par le rapport de cote (RC), un intervalle de confiance à 95% (IC 95%) et un p-value par un test de Chi2, ajustés sur l'âge, l'IMC et le tabagisme pour les femmes et ajustés sur le tabagisme pour les hommes. L'hypothèse de linéarité du logit a été vérifié pour les variables explicatives quantitatives (âge, IMC).

Les analyses univariées et multivariées ont été utilisées pour expliquer le critère d'évaluation principal (taux de grossesse clinique) alors que seuls les analyses univariées ont été utilisées afin d'étudier les critères d'évaluation secondaires.

III. Résultats

a) Diagramme de flux

Ci-dessous est présenté le diagramme de flux correspondant à l'inclusion des patients (Figure 14) :

- 236 questionnaires ont été distribués parmi les couples à J0, le jour de la ponction ovocytaire.
- 136 questionnaires ont été rendus au personnel du service de biologie de la reproduction à J2/J3.

Le taux de remplissage et de rendu des questionnaires est de 57,6%.

21 couples ont été exclus : 7 couples étaient en parcours de don de gamètes, 7 couples ont fait l'objet d'une vitrification de toute la cohorte embryonnaire (absence de transfert frais), 2 couples n'ont pas rempli l'un des deux questionnaires distribués, 1 couple était inclus dans le circuit à risque viral, 2 couples faisaient l'objet d'un protocole de préservation de la fertilité avec vitrification embryonnaire.

En conclusion 115 couples ont été inclus dans l'étude : le taux d'inclusion est de 48,7%.

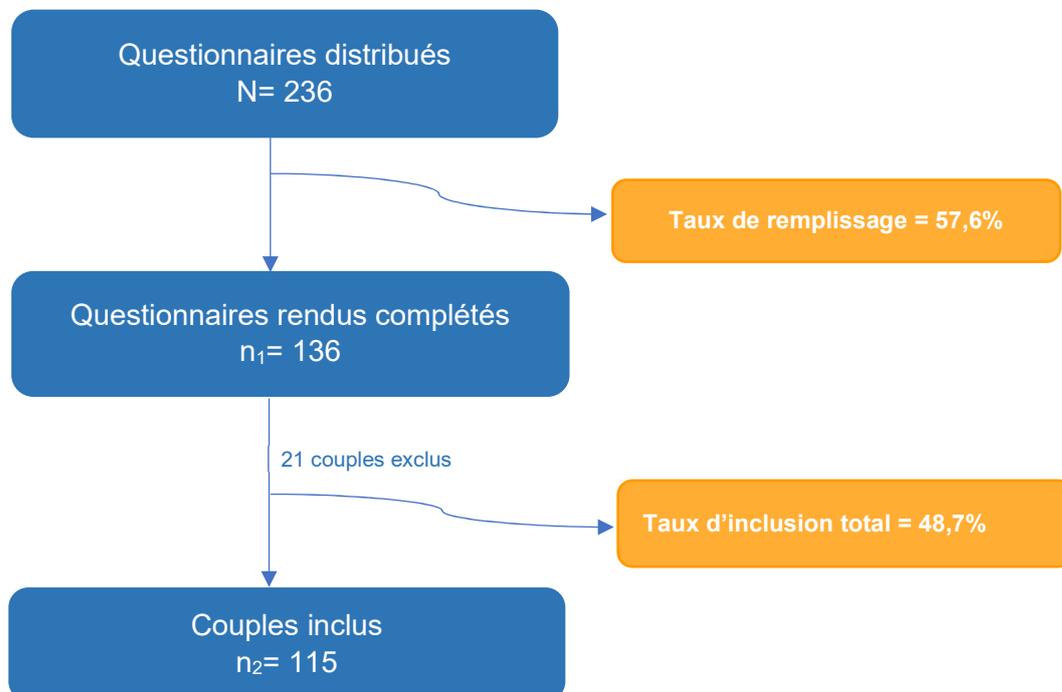


Figure 14 : Diagramme de flux de notre étude

b) Analyses descriptives

Les tableaux II, III, IV, IV bis, V et V bis présentent l'aspect général de notre population d'étude, à savoir les caractéristiques socio-démographiques des couples inclus dans l'étude ainsi que les critères jugés pertinents pour la fécondation *in vitro*.

Le nombre de couples inclus est de 115. L'âge moyen des femmes est de 34,3 années avec un IMC moyen à 24,8. La majorité des couples est d'origine caucasienne (80%). Sur les 115 couples inclus, 102 (88,7%) femmes et 105 (91,3%) hommes ont un emploi actuellement (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques socio-démographiques de notre population (n=115 couples)

	Femme			Homme		
	n	Moy	SD	n	Moy	SD
Age	115	34,3	5,3	115	37,4	6,4
IMC	115	24,8	5,0	x	x	x
	n	(%)		n	(%)	
Origine ethnique						
Caucasienne	92	(80)		97	(84,4)	
Asiatique	1	(0,9)		0	(0,0)	
Africaine	19	(16,5)		17	(14,8)	
Amérindienne	1	(0,9)		0	(0,0)	
Autre	2	(1,7)		1	(0,9)	
Niveau d'étude						
Sans diplômes	12	(10,4)		12	(10,4)	
CAP, BEP	18	(15,7)		24	(20,9)	
Bac technique ou professionnel	18	(15,7)		10	(8,7)	
Bac général	8	(7,0)		10	(8,7)	
Bac +2 ou +3	35	(30,4)		39	(33,9)	
2ème ou 3ème cycle des grandes écoles	24	(20,8)		20	(17,4)	
Emploi actuel	102	(88,7)		105	(91,3)	

Sur les 115 couples inclus, on observe 76 (66,1%) couples en infertilité primaire et 39 (33,9%) en infertilité secondaire. De plus, les indications ont été séparées en 4 grandes catégories : uniquement d'étiologie féminine, uniquement d'étiologie masculine, d'étiologie idiopathique et d'étiologie mixte. Ci-dessous le tableau III présente les types d'infertilité et la figure 15 montre la répartition de façon schématique des indications d'infertilité des couples inclus.

Tableau III : Types d'infertilité de notre population d'étude

	n	(%)
Type d'infertilité		
Infertilité primaire	76	(66,1)
Infertilité secondaire	39	(33,9)

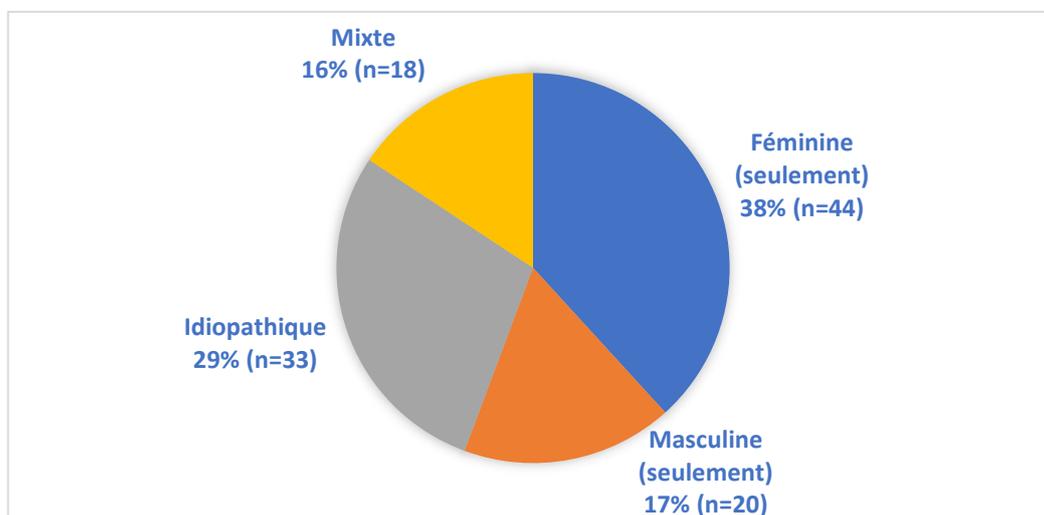


Figure 15 : Répartition des indications d'infertilité de notre population

Le tableau IV présente les caractéristiques des tentatives de FIV. La durée d'infertilité des couples inclus est de 55,3 mois soit 4 ans et 6 mois d'attente en moyenne. Le nombre d'ovocytes obtenus est de 9,5 ovocytes par ponction et le nombre moyen d'embryons totaux obtenus est de 5,9.

Le tableau IV bis présente les résultats des tentatives de FIV. Le nombre de grossesses débutantes obtenues est de 23 (20,0%) et le nombre de grossesses cliniques est de 18 (15,7%). Le nombre de fausses couches précoces est donc de 5 (21,7%).

Tableau IV : Paramètres inhérents aux tentatives de FIV

	n	Moy	SD	Min-Max
Rang de la tentative	115	1,9	1,1	1-6
Durée d'infertilité (mois)	115	55,3	34,0	3-180
Nb ovocytes ponctionnés	115	9,5	6,5	1-35
Taux de fécondation (%)	115	74,5	22,2	1-100
Taux de maturation (%) [si FIV ICSI*]	64	79,2	22,9	6-100
Nb embryons totaux	115	5,9	4,3	1-21
Nb embryons à 2 PN	115	5,0	3,8	0-20
Nb embryons transférés	115	1,3	0,8	0-3
Nb embryons congelés	115	2,1	2,6	0-11

*Proportion FIV classique / ICSI : 44,35% / 55,65%

Tableau IV bis : Résultats des tentatives de FIV

	n	(%)	N
Grossesses débutantes	23	(20,0)	115
Grossesses cliniques	18	(15,7)	115
Fausses couches précoces	5	(21,7)	115

Le tableau V présente les caractéristiques spermatisques le jour de la tentative de FIV c'est-à-dire le jour de la ponction chez 115 hommes. La production moyenne totale par éjaculat est de 161 millions, et la mobilité moyenne de 44,5%.

Le tableau V bis présente les caractéristiques des paramètres de RO chez 114 femmes (1 donnée manquante) pour la FSH et chez 113 femmes (2 données manquantes) pour l'AMH et l'E2. Les dosages moyens de l'AMH, de la FSH et de l'E2 sont respectivement de 2,8 µg/L, 6,8 UI/L et de 60,8 ng/L.

Tableau V : Description des caractéristiques spermatisques chez n=115 hommes

	Caractéristiques Homme			
	n	Moy	SD	Min-Max
Numération Spz (millions/mL)	115	44,5	41,7	1-210
Production Spz (millions/éjaculat)	115	161,3	165,2	0,57-945
Mobilité (%)	115	44,5	41,7	1-210

Tableau V bis : Caractéristiques des paramètres de RO chez n=115 femmes

	Caractéristiques Femme			
	n	Moy	SD	Min-Max
AMH (µg/L)	113	2,8	2,9	0,2-17,8
FSH (UI/L)	114	6,8	2,4	1,8-15
E2 (ng/L)	113	60,8	84,9	5-627

Le tableau VI décrit les données obtenues sur les facteurs de risque d'expositions professionnelles chez les couples ayant un emploi au moment de l'étude, c'est-à-dire chez 102 femmes et 105 hommes. Les données sont issues des questionnaires auto-déclaratifs donc soumis à la compréhension et au remplissage des patients. A noter, les fortes sources de chaleur ont été étudiées uniquement chez l'homme. Les facteurs de risques féminins les plus importants sont les expositions professionnelles aux désinfectants ainsi qu'aux produits ménagers (respectivement 30,7% et 32% de femmes exposées). Chez l'homme, on retrouve 15,1% d'hommes exposés aux métaux et 19% aux produits ménagers.

Tableau VI : Facteurs de risque d'expositions professionnelles chez 102 femmes et 105 hommes (Données obtenues sur questionnaires auto-déclaratifs)

	Femme					Homme				
	Non exposés		Exposés		N	Non exposés		Exposés		N
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
Rayons ionisants*	89	(95,7)	4	(4,3)	93	96	(92,3)	8	(7,7)	104
Fortes sources de chaleur*	x	x	x	x	x	86	(82,7)	18	(17,3)	104
Produits chimiques**										
Solvants	71	(94,7)	4	(5,3)	75	71	(89,9)	8	(10,1)	79
Peintures, laques, vernis	71	(94,7)	4	(5,3)	75	75	(94,9)	4	(5,1)	79
Hydrocarbures	73	(97,3)	2	(2,7)	75	71	(89,9)	8	(10,1)	79
Métaux	74	(98,7)	1	(1,3)	75	67	(84,8)	12	(15,1)	79
Encres, teintures	71	(94,7)	4	(5,3)	75	75	(94,9)	4	(5,1)	79
Fumées de soudure	75	(0)	0	(0)	75	73	(92,4)	6	(7,6)	79
Autres fumées	75	(0)	0	(0)	75	73	(92,4)	6	(7,6)	79
Produits phytosanitaires	71	(94,7)	4	(5,3)	75	77	(97,5)	2	(2,5)	79
Biocides	72	(96,0)	3	(4,0)	75	76	(96,2)	3	(3,8)	79
Produits vétérinaires	74	(98,7)	1	(1,3)	75	78	(98,7)	1	(1,3)	79
Désinfectants	52	(69,3)	23	(30,7)	75	69	(87,3)	10	(12,7)	79
Réactifs de laboratoire	74	(98,7)	1	(1,3)	75	79	(100,0)	0	(0)	79
Médicaments antiK	74	(98,7)	1	(1,3)	75	79	(100,0)	0	(0)	79
Gaz anesthésiques	72	(96,0)	3	(4,0)	75	78	(98,7)	1	(1,3)	79
Produits cosmétiques	65	(86,7)	10	(13,3)	75	79	(100,0)	0	(0)	79
Produits ménagers	51	(68,0)	24	(32,0)	75	64	(81,0)	15	(19,0)	79

* Données absentes pour 9 femmes et pour 1 homme (non remplissage)

** Données absentes pour 27 femmes et pour 26 hommes (non remplissage)

Le tableau VII décrit la prévalence des expositions professionnelles expertisées, sur l'ensemble de la population d'étude. En effet, les données sont issues d'une expertise médicale de santé environnementale. Les expositions professionnelles les plus retrouvées chez l'homme sont les expositions aux solvants, aux HAP et aux métaux avec respectivement 14,8%, 12,2% et 10,4% d'hommes exposés. Chez la femme, les expositions professionnelles les plus retrouvées sont les pesticides avec 7,8% de femmes exposées.

Tableau VII : Facteurs de risque d'expositions professionnelles chez 115 couples (Données issues d'expertise médicale)

	Femme					Homme				
	Non exposés		Exposés		N	Non exposés		Exposés		N
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
Chaleur	115	(100,0)	0	(0,0)	115	113	(98,3)	2	(1,7)	115
Résine	115	(100,0)	0	(0,0)	115	114	(99,1)	1	(0,9)	115
Particules	115	(100,0)	0	(0,0)	115	113	(98,3)	2	(1,7)	115
Fumées de soudure	115	(100,0)	0	(0,0)	115	110	(95,7)	5	(4,3)	115
PUF*	115	(100,0)	0	(0,0)	115	106	(92,1)	9	(7,9)	115
HAP**	114	(99,1)	1	(0,9)	115	101	(87,8)	14	(12,2)	115
Rayons Ionisants	114	(99,1)	1	(0,9)	115	114	(99,1)	1	(0,9)	115
Silice	114	(99,1)	1	(0,9)	115	112	(97,4)	3	(2,6)	115
Solvants	112	(97,4)	3	(2,6)	115	98	(85,2)	17	(14,8)	115
Médicament	111	(96,5)	4	(3,5)	115	114	(99,1)	1	(0,9)	115
Métaux	115	(100)	0	(0)	115	103	(89,6)	12	(10,4)	115
Pesticides	106	(92,2)	9	(7,8)	115	107	(93,0)	8	(7,0)	115

* PUF = Particules ultra-fines

** HAP = Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Le tableau VIII décrit la prévalence des expositions extra-professionnelles sur l'ensemble de la population d'étude. Les expositions ont été classées en 4 catégories : « Produits ménagers et assimilés » « Produits cosmétiques » « Pesticides » « Produits de bricolage ». Les données obtenues sont issues des questionnaires auto-déclaratifs. Les expositions extra-professionnelles les plus observées sont les expositions aux produits ménagers (67% chez la femme et 29,6% chez l'homme), les expositions aux parfums d'ambiance (24,3% chez la femme et 16,5% chez l'homme) ainsi que l'exposition au maquillage chez la femme (66,1%).

Tableau VIII : Description des expositions extra-professionnelles sur l'ensemble de la population d'étude (115 couples)

	Femme					Homme				
	Non exposés		Exposés		N	Non exposés		Exposés		N
	n	(%)	n	(%)		n	(%)	n	(%)	
Produits ménagers et assimilés										
Produits ménagers	38	(33,0)	77	(67,0)	115	81	(70,4)	34	(29,6)	115
Produits détachants	94	(81,7)	21	(18,3)	115	108	(93,9)	7	(6,1)	115
Parfums d'ambiance	87	(75,7)	28	(24,3)	115	96	(83,5)	19	(16,5)	115
Encens, bougies parfumées	101	(87,8)	14	(12,2)	115	108	(93,9)	7	(6,1)	115
Produits cosmétiques										
Teintures, capillaires	112	(97,4)	3	(2,6)	115	115	(0)	0	(0)	115
Sprays, laques	101	(87,8)	14	(12,2)	115	106	(92,2)	9	(7,8)	115
Maquillage	39	(33,9)	76	(66,1)	115	115	(0)	0	(0)	115
Pesticides										
Antiparasitaires	112	(97,4)	3	(2,6)	115	115	(0)	0	(0)	115
Insecticides	115	(100)	0	(0)	115	115	(0)	0	(0)	115
Produits de traitements des maladies des plantes	115	(100)	0	(0)	115	114	(99,1)	1	(0,9)	115
Produits de lutte contre les nuisibles	112	(97,4)	3	(2,6)	115	111	(96,5)	4	(3,5)	115
Produits de bricolage										
Peintures/Vernis	115	(0)	0	(0)	115	111	(96,5)	4	(3,5)	115
Colles/Résines	114	(99,1)	1	(0,9)	115	108	(93,9)	7	(6,1)	115
Nettoyants/Diluants	115	(0)	0	(0)	115	111	(96,5)	4	(3,5)	115
Produits de protection du bois (xylophène)	115	(0)	0	(0)	115	99	(94,8)	6	(5,2)	105
Produits d'entretien et de nettoyage des véhicules	115	(0)	0	(0)	115	113	(98,3)	2	(1,7)	115

Le tableau IX décrit la prévalence de consommation de toxiques de notre population d'étude. A noter, la cigarette électronique a été exclue et n'a été pas considérée comme « tabagisme actuel ou ancien ». Concernant la consommation des médicaments, ont été exclus les traitements liés à la stimulation ; seuls ont été considérés les traitements chroniques ou récents. La consommation d'alcool, pour des raisons d'analyses a été exclue de l'étude actuelle. Le tableau IX montre ainsi que 7,8% des femmes et 27,8% des hommes étaient encore fumeurs au moment de la tentative.

Tableau IX : Consommation de toxiques sur notre population d'étude (115 couples)

	Femme			Homme		
	Oui		N	Oui		N
	n	(%)		n	(%)	
Tabagisme						
Tabac actuel	9,0	(7,8)	115	32,0	(27,8)	115
Tabac ancien	34,0	(29,6)	115	56,0	(48,7)	115
Exposition à la fumée des autres	19,0	(16,5)	115	30,0	(26,3)	114
Consommation Médicaments	37,0	(32,2)	115	19,0	(16,5)	115
Consommation Stupéfiants	1	(0,9)	115	6	(5,2)	115

c) Analyses principales

i. Analyses univariées

Le tableau X compare (séparément pour les hommes et pour les femmes) les taux de grossesse clinique (variable d'étude principale) chez les exposés et les non exposés. Les expositions étudiées dans ce tableau sont les expositions professionnelles, les expositions extra-professionnelles ainsi que le tabagisme (actuel, ancien et passif). Les expositions professionnelles ont été attestées d'une part par expertise médicale et d'autre part par questionnaire auto-déclaratif. Pour des raisons d'analyse statistique, les expositions professionnelles ont été regroupées en 2 sous-groupes (particules fines et composés organiques) et les expositions extra-professionnelles en 4 sous-groupes (pesticides, produits ménagers et assimilés, produits cosmétiques et produits de bricolage). Aucune différence significative n'est retrouvée.

Tableau X : Comparaison des taux de grossesse clinique chez les hommes et les femmes exposés professionnels (sur seuil défini par expertise et seuil défini sur déclaratif), chez les exposés extra-professionnels (seuil défini sur déclaratif), et chez les consommateurs de tabac.

	Homme					Femme						
	Grossesse clinique				N	p-value	Grossesse clinique					
	Oui		Non				Oui		Non		N	p-value
n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)					
Expositions professionnelles (expertise)												
Particules												
Exposés	3	(16,7)	26	(26,8)	29	0,5391	0	(0)	2	(2,1)	2	0,7136
Non exposés	15	(83,3)	71	(73,2)	86		18	(100)	95	(97,9)	113	
Organiques												
Exposés	4	(22,2)	23	(23,7)	27	0,8683	1	(5,6)	14	(14,4)	15	0,5182
Non exposés	14	(77,8)	74	(76,3)	88		17	(94,4)	83	(85,6)	100	
Expositions professionnelles (déclaratif)												
Particules												
Exposés	2	(11,1)	16	(16,5)	18	0,8226	0	(0)	3	(3,1)	3	0,9609
Non exposés	16	(88,9)	81	(83,5)	97		18	(100)	94	(96,9)	112	
Organiques												
Exposés	2	(11,1)	25	(25,8)	27	0,2960	4	(22,2)	32	(33,0)	36	0,5299
Non exposés	16	(88,9)	72	(74,2)	88		14	(77,8)	65	(67,0)	79	
Expositions extra-professionnelles												
Produits ménagers												
Exposés	9	(50,0)	34	(35,1)	43	0,2307	11	(61,1)	74	(76,3)	85	0,1799
Non exposés	9	(50,0)	63	(64,9)	72		7	(38,9)	23	(23,7)	30	
Produits cosmétiques												
Exposés	3	(16,7)	6	(6,2)	9	0,2970	13	(72,2)	63	(65,0)	76	0,5511
Non exposés	15	(83,3)	91	(93,8)	106		5	(27,8)	34	(35,0)	39	
Pesticides												
Exposés	0	(0)	4	(4,1)	4	0,8598	0	(0)	6	(6,2)	6	0,6123
Non exposés	18	(100)	93	(95,9)	111		18	(100)	91	(93,8)	109	
Produits de bricolage												
Exposés	2	(11,1)	12	(12,4)	14	0,8086	0	(0)	1	(1,0)	1	0,3423
Non exposés	16	(88,9)	85	(87,6)	101		18	(100)	96	(99,0)	114	
Tabagisme												
Tabagisme actuel												
Exposés	5	(27,8)	27	(27,8)	32	0,9960	0	(0)	9	(9,3)	9	0,3852
Non exposés	13	(72,2)	70	(72,1)	83		18	(100)	88	(90,7)	106	
Tabagisme ancien												
Exposés	9	(50,0)	47	(48,5)	56	0,9045	5	(27,8)	29	(30,0)	34	0,9201
Non exposés	9	(50,0)	50	(51,5)	59		13	(72,2)	68	(70,1)	81	
Tabagisme ancien												
Exposés	4	(22,2)	26	(27,1)	30	0,8901	4	(22,2)	15	(15,5)	19	0,7161
Non exposés	14	(77,8)	70	(72,9)	84		14	(77,8)	82	(84,5)	96	

ii. Modèle multivarié

Le tableau XI compare les taux de grossesse clinique en fonction de l'exposition professionnelle (seuil défini sur expertise) avec ajustement des facteurs de confusion. Les expositions professionnelles ont été réparties en deux groupes : les expositions aux particules fines et les expositions aux composés organiques.

Les facteurs d'ajustement sont les suivants : le tabac, l'âge et l'IMC chez la femme et uniquement le tabac chez l'homme. Aucun rapport de cotes n'est retrouvé significatif.

En raison de trop faibles effectifs retrouvés, la modélisation statistique n'a pu être réalisée concernant l'exposition aux particules fines chez les femmes.

Tableau XI : Comparaison des taux de grossesses cliniques en fonction de l'exposition professionnelle (seuil défini sur expertise) avec ajustement des facteurs de confusion.

	Homme				Femme			
	n	OR	IC 95%	p-value	n	OR	IC 95%	p-value
Composés organiques								
Non exposés	88	Ref		0.8912	100	Ref		0,2536
Exposés	27	0.919	[0.28;3.07]		15	0,25	[0,02;2,66]	
Particules fines								
Non exposés	86	Ref		0.3683	x	x	x	x
Exposés	29	0.546	[0.15;2.04]		x	x	x	x

Ajustement sur l'âge, l'IMC et le tabac chez les femmes ; ajustement sur le tabac chez les hommes

d) Analyses secondaires

Les tableaux XII et XII bis comparent :

- les caractéristiques spermatiques de l'homme entre les exposés professionnels (sur seuil d'exposition dit « sur expertise ») et les non exposés. Les expositions professionnelles ont de même été réparties en deux groupes : les expositions aux particules fines et les expositions aux composés organiques. Aucune différence significative n'est retrouvée entre les exposés et les non exposés sur la production spermatique totale et la mobilité spermatique.
- les caractéristiques de la réserve ovarienne de la femme entre les exposés (sur seuil d'exposition dit « sur expertise ») et les non exposés. Aucune différence significative n'est retrouvée pour l'AMH, l'E2 et le CFA.

Tableau XII : Comparaison des paramètres spermatiques de Mr et des paramètres de RO de Mme chez les exposés professionnels aux composés organiques (seuil défini sur expertise).

Exposition professionnelle (expertise)	COMPOSES ORGANIQUES						p-value
	Exposés			Non exposés			
	n	Moy	(SD)	n	Moy	(SD)	
Caractéristiques spermatiques Homme							
Production spermatique totale (millions / éjaculat)	27	165,7	(136,5)	88	160,0	(173,8)	0,8741
Mobilité spz (%)	27	51,9	(21,7)	88	44,4	(19,9)	0,0978
Caractéristiques RO Femme							
AMH (µg/L)*	15	2,3	(1,6)	98	2,9	(3,1)	0,2486
FSH (UI/L)*	14	7,0	(2,8)	100	6,7	(2,4)	0,6956
E2 (ng/L)*	15	51,3	(21,2)	98	62,3	(90,1)	0,3034

* Analyses réalisées sur données disponibles

Tableau XII bis : Comparaison des paramètres spermatiques de Mr et des paramètres de RO de Mme chez les exposés professionnels aux particules fines (seuil défini sur expertise).

Exposition professionnelle (expertise)	PARTICULES FINES						p-value
	Exposés			Non exposés			
	n	Moy	(SD)	n	Moy	(SD)	
Caractéristiques spermatiques Homme							
Production spermatique totale (millions / éjaculat)	29	161,5	(139,7)	86	161,2	(173,7)	0,9934
Mobilité spz (%)	29	46,7	(23,2)	86	45,9	(19,6)	0,8598
Caractéristiques RO Femme							
AMH (µg/L)*	2	3,6	(2,3)	111	2,8	(2,9)	0,6887
FSH (UI/L)*	2	6,8	(0,7)	112	6,8	(2,5)	0,9726
E2 (ng/L)*	2	34,5	(4,9)	111	61,3	(85,6)	0,6599

* Analyses réalisées sur données disponibles

Le tableau XIII compare l'impact de l'exposition au tabac (tabagisme au moment de la ponction), sur les caractéristiques spermatiques de Mr (production totale et mobilité spermatiques) et sur les paramètres de réserve ovarienne de Mme (AMH, FSH, E2). Aucune différence significative n'est retrouvée.

Tableau XIII : Comparaison de l'exposition au tabac sur les paramètres spermatiques de Mr et les paramètres de RO de Me.

	Exposés au tabac			Non exposés au tabac			p-value
	n	Moy	(SD)	n	Moy	(SD)	
Caractéristiques spermatiques Homme*							
Production spermatique totale (millions / éjaculat)	32	165,9	(152,83)	83	158,6	(170,63)	0,8333
Mobilité spermatique (%)	32	47,5	(19,56)	83	45,7	(20,92)	0,6717
Caractéristiques RO Femme							
AMH (µg/L)	9	2,5	(2,38)	104	3,0	(2,96)	0,7726
FSH (UI/L)	9	8,1	(2,32)	105	6,7	(2,43)	0,0977
E2 (ng/L)	9	52,8	(22,57)	104	61,6	(88,28)	0,4491

Le tableau XIV présente l'impact de l'exposition professionnelle (sur seuil d'exposition dit « sur expertise ») sur les taux de fausses couches précoces du couple. Les analyses ont été réalisées séparément chez les hommes et les femmes. Pour des raisons d'analyse statistique seule l'exposition professionnelle sur expertise a pu être analysée sur ce critère.

Aucune différence significative n'est retrouvée.

Tableau XIV : Comparaison des taux de fausses couches chez les hommes et les femmes exposés professionnels (sur seuil dit « sur expertise »).

	Homme					Femme						
	Fausses couches				N	p-value	Fausses couches				N	p-value
	Oui		Non				Oui		Non			
n	(%)	n	(%)			n	(%)	n	(%)			
Expositions professionnelles (expertise)												
Particules												
Exposés	1	(20,0)	28	(25,4)	29	0,8012	0	(0,0)	2	(1,8)	2	0,1485
Non exposés	4	(80,0)	82	(74,6)	86		5	(100)	108	(98,2)	113	
Organiques												
Exposés	1	(20,0)	26	(23,6)	27	0,7250	1	(20,0)	14	(12,7)	15	0,8363
Non exposés	4	(80,0)	84	(76,4)	88		4	(80,0)	96	(87,3)	100	

IV. Discussion

Actuellement, la communauté scientifique s'intéresse largement à l'impact des expositions environnementales sur la fertilité générale de la population et sur la grossesse. L'environnement est au centre de nombreux débats actuels, tant dans la communauté scientifique que dans les médias du quotidien. Notre étude a donc cherché à analyser les effets potentiels des expositions environnementales sur les résultats de FIV. Les expositions environnementales ont été classées en deux groupes : les expositions professionnelles et les expositions extra-professionnelles. Il s'agissait d'une cohorte prospective non interventionnelle où les expositions ont été analysées à partir d'une expertise médicale et d'un questionnaire distribué aux patients. Notre discussion s'articulera autour de trois grands axes. Nous commencerons par l'analyse descriptive en nous appuyant sur certains critères jugés importants puis nous continuerons par discuter autour des analyses statistiques principales et secondaires.

Notre population d'étude est de $n=115$ couples en attente d'AMP se présentant au cours de leurs parcours de fécondation *in vitro* dont le rang moyen de la tentative est de 1,9 (SD :1,1) et le délai de conception moyen = 55,3 mois (SD :34,0). Le nombre de grossesses cliniques obtenues sur l'ensemble des couples inclus est de 18 (15,7%) sachant que le nombre de grossesse à 15 jours du transfert embryonnaire est de 23 (20%). Ces résultats sont en deçà des résultats du centre de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux, mais le faible nombre de couples inclus empêche une interprétation statistique correcte.

L'analyse univariée principale a comparé (séparément pour les hommes et pour les femmes) les taux de grossesses cliniques (variable d'étude principale) chez les exposés et les non exposés (Tableau X). Les expositions étudiées ici sont les expositions professionnelles, les expositions extra-professionnelles ainsi que le tabagisme (actuel, ancien et passif). Pour des raisons d'analyses statistiques, les expositions professionnelles ont été regroupées en 2 sous-groupes (particules fines et composés organiques) et les expositions extra-professionnelles en 4 sous-groupes (pesticides, produits ménagers et assimilés, produits cosmétiques et produits de bricolage). Aucune différence significative n'est retrouvée sur les critères étudiés. Il serait nécessaire de mettre en place des cohortes incluant davantage de couples afin de compléter cette étude.

Par exemple, la cohorte EARTH, étude prospective de préconception en cours, a été conçue pour étudier l'impact des facteurs environnementaux, nutritionnels et de style de vie chez les femmes et les hommes sur les résultats de la fertilité et de la grossesse (117). L'étude est en cours depuis 2004 et a déjà inclus 799 patientes. Cette cohorte présente l'avantage d'étudier

des fenêtres de vulnérabilité, y compris les fenêtres de préconception paternelle et maternelle et les fenêtres de périconceptions et prénatales, pendant la grossesse. Les données sont recueillies *via* questionnaires et prélèvements biologiques (sang, sperme ou urine). Les résultats préliminaires de cette cohorte ont montré que chez les femmes incluses, des concentrations urinaires plus élevées de certains métabolites du phtalate ont été associées à des rendements ovocytaires réduits, à une probabilité de grossesse clinique moindre, à un risque accru de perte de grossesse et à une probabilité de naissance vivante inférieure.

De même, une étude récente de *Al Saleh* a démontré l'impact négatif des phtalates sur les critères de fécondation *in vitro* (n=599). L'exposition au MHEP, métabolite du phtalate, serait associée à une diminution du nombre de naissances vivantes (RR=1,65 ; p=0,046) (108).

Concernant le risque d'exposition professionnelle, une étude prospective de 2018 (n=194), a analysé l'association entre 4 éléments toxiques (As, Cd, Hg, et Pb) retrouvés par analyse capillaire et les résultats en fécondation *in vitro*. Ils ont conclu que la probabilité d'obtenir des ovocytes matures était inversement proportionnelle à la concentration de mercure (RR=0,81 ; IC 95% [0,70-0,95]), et associée directement à la concentration de Plomb (RR=1,18 ; IC 95% [1,03-1,35]) (118) ; l'intérêt de cette étude réside dans l'analyse capillaire qui atteste biologiquement de l'exposition par des dosages biologiques certains et fiables (biomarqueurs d'exposition des 3 mois précédents) à la différence du déclaratif « patient ».

En 2000, une étude de 726 couples aux Pays-Bas a montré un taux d'implantation réduit chez les femmes dont les partenaires exerçaient des professions à forte exposition aux solvants organiques (119) ; l'évaluation de l'exposition ayant été réalisée par questionnaires.

Concernant l'exposition au tabac, aucune différence notable du taux de grossesse clinique n'est observée entre les exposés et les non exposés. Néanmoins, la littérature est croissante sur ce sujet, et les résultats tendent majoritairement vers un effet délétère du tabac sur les résultats de fécondation *in vitro*. Ainsi, une revue de la littérature réalisée en 2009 sur des fumeuses en circuit AMP, retrouve un taux de naissance vivante par cycle plus faible (OR=0,54 ; IC 95% [0,30-0,99]) ainsi qu'un taux de grossesse évolutive par cycle plus faible (OR=0,56 ; IC 95% [0,43-0,73]) (77). De même, une étude de 2008, montre que le tabagisme féminin est associé à un pronostic plus faible en AMP, en diminuant les taux de grossesse clinique (120). Le constat est le même en cas de tabagisme masculin, les taux de grossesse clinique en FIV classique sont de 22% versus 38% (p<0.05) et 18 versus 32% en ICSI (p<0.01), et ceci quels que soient le statut tabagique de la femme et le protocole utilisé (78).

Enfin, le tableau XI présente le modèle multivarié portant sur notre critère d'évaluation principal. Le taux de grossesse clinique a été analysé en comparaison avec l'exposition

professionnelle par expertise médicale (considérée comme la donnée la plus fiable), en ajustant sur les facteurs suivants : âge, tabagisme et IMC féminin / tabagisme masculin. Ces facteurs ont été utilisés afin d'améliorer la précision de l'estimation.

L'âge féminin est appliqué en première intention ; en effet l'âge féminin est le premier facteur pronostic d'une tentative d'AMP en raison d'une diminution de la qualité et de la quantité ovocytaires avec l'âge (121). De plus, l'IMC féminin a été utilisé ; de nombreuses études prouvent que l'augmentation du poids féminin a un effet néfaste sur les cycles et tentatives d'AMP. En 2016, une cohorte rétrospective a analysé 239 127 cycles et retrouve une diminution statistiquement significative du taux de naissance vivante, du taux d'implantation et du taux de grossesse clinique avec l'augmentation de l'IMC par rapport au groupe de référence. Par exemple, le taux de naissance vivante passait d'un maximum de 31% dans les cycles d'IMC faible et normal à un minimum de 21% (OR=0,52 ; IC95% [0,41–0,66] ; p <0,001) dans les cycles avec l'IMC le plus élevé (122). Quant au tabagisme féminin et masculin, nous avons vu précédemment que ces paramètres pouvaient influencer sur les résultats en FIV.

Dans notre étude, nous retrouvons les résultats suivants : chez l'homme, aucune différence n'est significative (exposition aux particules fines : OR=0,546 ; IC95% [0,15-2,04] et exposition aux composés organiques : OR= 0,919 ; IC95% [0,28-3,07]). Chez la femme pour des raisons de faibles effectifs, seule l'exposition aux composés organiques a pu être étudiée : OR=0,250 ; IC95% [0,02-2,66]. Les résultats ne sont donc pas significatifs.

Concernant l'impact de l'exposition professionnelle sur les caractéristiques spermatiques chez l'homme, les résultats ne sont pas significatifs quelle que soit l'exposition (particules fines ou composés organiques). En effet, peu de personnes ont été considérées « Exposées » (n=27 hommes exposés aux composés organiques et n=29 hommes exposés aux particules). A noter, l'ensemble des paramètres spermatiques a été étudié à partir de recueils frais. Dans la littérature, les résultats sont discordants mais quelques associations significatives sont tout de même retrouvées. Par exemple, une augmentation du risque d'anomalies spermatiques avec l'exposition aux solvants (OR=2,5 ; IC 95% [1,4-4,4]), aux métaux lourds (OR=5,4 ; IC 95% [1,6-18,1]) et aux hydrocarbures (OR=1,9 ; IC 95% [1,1-3,5]) a été décrite dans une étude de *De Fleurian* en 2009 sur n=402 hommes (où a été exclue toute autre cause d'infertilité) (123). De même, une méta-analyse de 2018 incluant 7 études retrouve une diminution significative du volume d'éjaculat et de la concentration spermatique chez les hommes exposés aux solvants, respectivement -0,35 [-0,63 to - 0,07] et -0,36 [-0,64 to - 0,08]. Néanmoins aucune association significative n'est retrouvée avec la mobilité et la vitalité spermatiques (124). Dans l'étude de *Lassen* en 2014, est suggéré un effet du BPA sur la motilité progressive spermatique (-6,7% ; IC 95% [-11,76 ; -1,63]) mais aucune association n'est mise en évidence sur le reste

des paramètres spermatiques étudiés (93). *Mendiola*, en 2010, ne retrouve aucune relation entre les concentrations urinaires de BPA et les paramètres spermatiques (125). Les résultats semblent donc toujours hétérogènes et discordants.

Concernant l'impact de l'exposition professionnelle sur les paramètres de RO chez la femme, les résultats ne sont pas significatifs quelle que soit l'exposition (particules fines ou composés organiques). Ces résultats sont de même à pondérer en raison du faible effectif de personnes exposées (n= 14-15 femmes exposées aux composés organiques, n= 2 femmes exposées aux particules fines).

Dans la littérature, quelques associations significatives sont retrouvées. Dans l'étude de *Christensen* en 2016, aucune association significative n'est retrouvée entre le plomb et l'AMH mais les résultats suggèrent une association négative entre l'exposition au cadmium et l'AMH (126). Une étude récente de 2019 a étudié l'impact du triclosan sur la RO (AMH, FSH, CFA et E2), le triclosan étant un composé largement utilisé dans les produits d'hygiène et de cosmétiques où il sert d'agent conservateur et anti-microbien. Il s'agissait d'une analyse urinaire du triclosan chez 511 femmes âgées entre 25 et 39 ans, recrutées dans un centre d'infertilité. Les résultats obtenus sont hétérogènes. En effet, une association négative est retrouvée entre le CFA et les concentrations urinaires de triclosan ($p=0,030$) mais aucune tendance n'est significative sur l'AMH, la FSH et l'E2 (127). En 2017, dans l'étude de *Minguez-Alarcon*, aucun facteur professionnel n'est retrouvé comme potentiellement néfaste pour la FSH ou l'E2. Dans cette même étude, les contraintes organisationnelles sont aussi analysées : une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés est retrouvée (-2,3 ovocytes matures, $p<0,001$) chez les femmes ayant des horaires décalés (travail de nuit) (128). Ainsi, cette étude suggère de s'intéresser d'une part aux facteurs de risque d'expositions professionnelles mais aussi aux contraintes organisationnelles, la littérature étant assez pauvre sur ce sujet.

Le tableau XIII compare l'impact de l'exposition au tabac (tabagisme au moment de la ponction) sur les caractéristiques spermatiques de Mr (production totale et mobilité spermatiques) et sur les paramètres de réserve ovarienne de Mme (AMH, FSH, E2). Aucune différence significative n'est retrouvée. Ces données sont à nuancer car 32 (27,8%) hommes et seulement 2 (1,7%) femmes étaient fumeurs au moment de la ponction.

Dans la littérature, de nombreuses études ont suggéré que le tabagisme était associé à une altération de la qualité du sperme, mais les conclusions concernant l'ampleur des effets délétères varient considérablement ; en 2015, une revue montre que l'effet du tabagisme masculin n'est pas réellement déterminé. L'effet néfaste du tabac serait dû à une augmentation des espèces réactives de l'oxygène, entraînant un stress oxydatif toxique. Ce stress oxydatif aurait des effets néfastes sur la fonction spermatique réduisant ainsi potentiellement la fertilité

masculine. Cependant, les conclusions de toutes ces études ne sont pas concordantes (129). Ainsi dans la littérature, on retrouve des preuves d'altération de la mobilité et de la concentration spermatiques ainsi que d'une augmentation des anomalies morphologiques liées au tabac mais les données actuelles ne permettent pas de démontrer formellement que le tabac altère la fertilité masculine (American Society of Reproductive Medicine (ASRM) 2013).

Concernant les paramètres de RO, on retrouve certaines études qui montrent l'impact du tabagisme féminin sur la fertilité. Une large méta-analyse de 1998 comparant 10928 fumeuses à 19128 non fumeuses a montré une incidence significativement plus élevée de l'infertilité chez les fumeuses (OR=1,6 ; IC 95% [1,34-1,91]) (68). L'étude de *Plante* en 2010 montre une association négative entre le tabagisme actif féminin et l'AMH chez les femmes d'un certain âge, ce qui suggère un effet potentiel du tabac sur la déplétion folliculaire ovarienne. Néanmoins, l'étude ne montre pas d'impact négatif direct du tabac sur l'AMH chez les femmes jeunes (74).

Le tableau XIV présente l'impact de l'exposition professionnelle (sur seuil d'exposition dit « sur expertise ») sur les taux de fausses couches précoces du couple. Aucune différence significative n'est retrouvée. En effet, le nombre de grossesses débutantes est de 23 (20%), et le nombre de grossesses cliniques est de 18 (15,7%), soit un taux de fausses couches de 21,7%. Il est donc difficile d'avoir des résultats significatifs avec un faible effectif. Dans la littérature, quelques études ont analysé les expositions environnementales sur les issues des grossesses. Certaines expositions professionnelles et extra-professionnelles durant la période péri-conceptionnelle ont été associées à une augmentation du risque de fausses couches spontanées (130). En 2019, une étude menée à Bordeaux montre que chez les femmes ayant présenté des fausses couches ou des malformations congénitales chez le fœtus ou l'enfant, la prévalence d'exposition à au moins un facteur de risque toxique pour la reproduction est de 14,3 % (131).

Ainsi, dans l'ensemble de l'étude, aucun résultat n'est retrouvé significatif. Notre cohorte reste assez faible puisque 115 couples ont été inclus dont 102 (88,7%) femmes et 105 (91,3%) hommes sont travailleurs actuellement. Cela reste le principal défaut de cette étude pour ce type d'analyse qui nécessiterait des cohortes longitudinales sur plusieurs années.

De plus, il serait judicieux dans de futurs travaux de réaliser la totalité des analyses en ajustant sur les facteurs de confusion afin de préciser au mieux l'estimation. Il serait nécessaire dans la même mesure d'étudier l'indication d'infertilité. Dans notre étude, il est important de noter

que 33 couples (28,7%) ont une infertilité d'origine idiopathique, c'est-à-dire sans cause diagnostiquée (Figure 15). On peut ainsi confirmer dans une certaine mesure l'hypothèse que les centres clinico-biologiques sont de plus en plus confrontés à ce type d'infertilité, estimé à 8% dans les années 90 (2). Cependant il n'y a aucun moyen de savoir quelle part d'infertilité pourrait être due à l'environnement.

D'un point de vue plus général, s'est posée la question de la compréhension de l'étude et de la fiabilité des résultats déclarés. En effet, lors de la saisie des questionnaires, le premier constat était l'incohérence de certains résultats, bien qu'une information orale leur soit délivrée lors de la distribution du questionnaire et qu'une note d'information leur soit présentée au préalable. De plus, le couple est sollicité à une étape du parcours d'AMP où le facteur « stress » est important, ce qui ne favorisait pas un remplissage clair et attentif. On peut donc se demander si les auto-questionnaires sont réellement des méthodes fiables afin de récolter des données personnelles d'expositions. D'autre part, le patient peut être sous-informé voire non informé des risques auxquels il est exposé. L'analyse de l'exposition des risques professionnels par expertise médicale (basée sur la profession et le secteur d'activité) peut ainsi permettre d'affiner les déclarations « patients ». Cependant, ceci est difficile à évaluer à partir des expositions extraprofessionnelles à moins de la mise en place d'une consultation spécialisée avec des experts.

À noter, il existe à Bordeaux le centre ARTEMIS "Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement" qui a été mis en place au CHU de Bordeaux en partenariat avec l'Agence Régionale de Santé (ARS) Nouvelle Aquitaine et l'ANSES. Ce centre spécialisé est dédié à l'évaluation des expositions environnementales chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse et des malformations congénitales en appui des professionnels de santé ; son objectif principal étant la prévention primaire. Ils réalisent ainsi des consultations spécialisées dans le but d'analyser les expositions environnementales des patients.

Certains facteurs environnementaux ont donc un impact suspecté voire avéré sur la fertilité. Pour quelques facteurs, l'exposition est fréquente dans la population générale, il est donc nécessaire de poursuivre les études dans un but de prévention. Pour d'autres facteurs, il n'existe pour l'instant que des modèles animaux, et il est nécessaire de continuer d'étudier l'effet potentiel des expositions à la fois professionnelles et extra-professionnelles sur la fertilité chez l'Homme. Néanmoins, il reste toujours très difficile de quantifier précisément la proportion de cas de troubles de la fertilité attribuables réellement aux facteurs environnementaux.

Afin de poursuivre dans ce sens, il faudrait disposer d'un suivi de biomarqueurs biologiques de fertilité et développer des cohortes prospectives pour quantifier les expositions avec un suivi à long terme.

En outre, actuellement il faut tenir compte des multi-expositions, puisqu'un individu peut être exposé plusieurs fois et à plusieurs exposants. Dans cette idée, le concept d'exposome est né. Il a été introduit en 2005 dans le champ de la recherche en épidémiologie par le Pr Christopher Paul Wild pour stimuler les travaux sur les déterminants « environnementaux » des pathologies humaines chroniques. Il arrive ensuite en France par la loi du 26 janvier 2016 de modernisation de notre système de santé. L'exposome englobe toutes les expositions environnementales au cours de la vie : chimiques, physiques, biologiques, psychologiques mais aussi socio-économiques. Contrairement au génome, c'est une entité très variable et dynamique qui évolue tout au long de la vie. Il faut donc désormais s'intéresser de près à ces multi-expositions ainsi que les effets des différentes voies d'exposition (ingestion, inhalation, contact cutané) ou encore les effets cumulés des différentes expositions.

Au vu des modèles animaux et des premiers résultats chez l'homme, précédemment cités dans l'introduction, il est nécessaire de même d'étudier les effets potentiels transgénérationnels des expositions environnementales. Ces nouveaux constats impliquent donc de réaliser de nouvelles études mais la faisabilité et la méthodologie restent difficiles à mettre en place. De plus, il est important de noter l'importance des données issues d'AMP, les études sur les cycles et les tentatives permettant d'obtenir des informations supplémentaires sur des mécanismes et des moyens d'action non obtenus sur la population générale. Néanmoins, l'incertitude de pouvoir généraliser les résultats aux couples concevant naturellement est toujours présente.

V. Conclusion

En conclusion, cette étude n'a pas montré de réelle significativité dans l'ensemble des paramètres étudiés. L'absence de grande cohorte n'a pu permettre l'obtention d'une étude assez puissante et robuste pour attester d'une relation potentiellement significative entre les caractéristiques spermatiques de Mr, la réserve ovarienne de Mme, le taux de fausses couches précoces, le taux de grossesse clinique et une quelconque exposition. Il serait donc nécessaire de recruter davantage de patients.

L'exposition environnementale est au centre de tous les débats et l'étude de ces expositions permet d'améliorer les connaissances scientifiques sur l'effet des toxiques de l'environnement sur la fertilité. Poursuivre les études permettra peut-être d'identifier certains exposants et ainsi de renforcer la mise en place d'actions de prévention auprès des couples en parcours d'AMP. En effet, bien que des recherches supplémentaires soient nécessaires pour clarifier et améliorer les connaissances existantes dans ce domaine, les couples qui tentent une grossesse devraient être individuellement conseillés concernant toute exposition professionnelle et extra-professionnelle potentiellement nocive.

VI. Bibliographie

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) Revised Glossary on ART Terminology, 2009. *Hum Reprod.* 1 nov 2009;24(11):2683-7.
2. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial M-L, Ducot B, Lansac J, et al. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1 850 000) of three French regions (1988–1989)*. *Hum Reprod.* juill 1991;6(6):811-6.
3. Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. *C R Biol.* 1 avr 2007;330(4):339-46.
4. Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* 23. déc 2005;(25):1-160.
5. Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril.* sept 2006;86(3):516-23.
6. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 12 sept 1992;305(6854):609-13.
7. Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect.* nov 1997;105(11):1228-32.
8. Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS.* juill 2001;109(S103):S48-61.
9. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in Semen Quality among Fertile Men in Paris during the Past 20 Years. *N Engl J Med.* 2 févr 1995;332(5):281-5.
10. Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieusset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ.* 24 févr 1996;312(7029):471-2.
11. Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* févr 2013;28(2):462-70.
12. Jørgensen N, Andersen A-G, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod.* mai 2001;16(5):1012-9.
13. Hennekam RCM, Allanson JE, Biesecker LG, Carey JC, Opitz JM, Vilain E. Elements of morphology: Standard terminology for the external genitalia. *Am J Med Genet A.* juin 2013;161(6):1238-63.
14. Brouwers MM, van der Zanden LFM, de Gier RPE, Barten EJ, Zielhuis GA, Feitz WFJ, et al. Hypospadias: risk factor patterns and different phenotypes. *BJU Int.* janv 2010;105(2):254-62.

15. van der Zanden LFM, van Rooij IALM, Feitz WFJ, Franke B, Knoers NVAM, Roeleveld N. Aetiology of hypospadias: a systematic review of genes and environment. *Hum Reprod Update*. 1 mai 2012;18(3):260-83.
16. Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol*. juin 2016;12(3):152.e1-152.e7.
17. Nordenvall AS, Frisén L, Nordenström A, Lichtenstein P, Nordenskjöld A. Population based nationwide study of hypospadias in Sweden, 1973 to 2009: incidence and risk factors. *J Urol*. mars 2014;191(3):783-9.
18. Brouwers MM, Feitz WFJ, Roelofs LAJ, Kiemeny LALM, de Gier RPE, Roeleveld N. Risk factors for hypospadias. *Eur J Pediatr*. juill 2007;166(7):671-8.
19. Aho MO, Tammela OKT, Somppi EMJ, Tammela TLJ. Sexual and Social Life of Men Operated in Childhood for Hypospadias and Phimosis. *Eur Urol*. 2000;37(1):95-101.
20. Bracka A. A long-term view of hypospadias. *Br J Plast Surg*. mai 1989;42(3):251-5.
21. Kumar S, Tomar V, Yadav SS, Priyadarshi S, Vyas N, Agarwal N. Fertility Potential in Adult Hypospadias. *J Clin Diagn Res JCDR*. août 2016;10(8):PC01-05.
22. Örtqvist L, Fossum M, Andersson M, Nordenström A, Frisén L, Holmdahl G, et al. Sexuality and fertility in men with hypospadias; improved outcome. *Andrology*. mars 2017;5(2):286-93.
23. Jallouli M, Mefteh S, Rebai T, Mhiri R. Cryptorchidie: influence sur la fertilité de l'âge au moment de l'orchidopexie, du siège et de la taille du testicule et de l'existence d'anomalies épидидymaires. *Basic Clin Androl*. déc 2010;20(4):243-6.
24. Hadziselimovic F. Cryptorchidism, Its Impact on Male Fertility. *Eur Urol*. févr 2002;41(2):121-3.
25. Rambourg-Schepens et coll. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Étude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données du PMSI de 1998 à 2001. Ed InVS Ed Drass PACA Cire Sud 2004. 2004;56.
26. Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update*. 1 janv 2008;14(1):49-58.
27. Main KM, Kiviranta H, Virtanen HE, Sundqvist E, Tuomisto JT, Tuomisto J, et al. Flame Retardants in Placenta and Breast Milk and Cryptorchidism in Newborn Boys. *Environ Health Perspect*. oct 2007;115(10):1519-26.
28. Damgaard IN, Skakkebæk NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm K-W, et al. Persistent Pesticides in Human Breast Milk and Cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. juill 2006;114(7):1133-8.
29. Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International Trends in the Incidence of Testicular Cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 mai 2010;19(5):1151-9.
30. Bray F, Richiardi L, Ekbom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: Continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 15 juin 2006;118(12):3099-111.

31. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiol Rev.* janv 2016;96(1):55-97.
32. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International Variations and Trends in Testicular Cancer Incidence and Mortality. *Eur Urol.* juin 2014;65(6):1095-106.
33. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects: Opinion. *Hum Reprod.* mai 2001;16(5):972-8.
34. de La Rochebrochard E. Les ages a la puberte des filles et des garcons en France. Mesures a partir d'une enquete sur la sexualite des adolescents. *Popul Fr Ed.* nov 1999;54(6):933.
35. Parent A-S, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon J-P. The Timing of Normal Puberty and the Age Limits of Sexual Precocity: Variations around the World, Secular Trends, and Changes after Migration. *Endocr Rev.* 1 oct 2003;24(5):668-93.
36. Inserm, ed. Growth and Puberty: Secular Trends, Environmental and Genetic Factors. Collective Expert Report; 2007.
37. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary Sexual Characteristics and Menses in Young Girls Seen in Office Practice: A Study from the Pediatric Research in Office Settings Network. *PEDIATRICS.* 1 avr 1997;99(4):505-12.
38. Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A. Recent Decline in Age at Breast Development: The Copenhagen Puberty Study. *PEDIATRICS.* 1 mai 2009;123(5):e932-9.
39. Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Channel P, Léger J, Carel J-C. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: a nationwide study in France. *Eur J Endocrinol.* janv 2018;178(1):33-41.
40. Mazzarino J, Puel O, Jesuran-Perelroizen M. Update on pubertal development in France. PROSPER – Observational study. Preliminary feasibility study. *Arch Pédiatrie.* févr 2019;26(2):108-14.
41. Sylvie Chastant-Maillard, Marie Saint-Dizier. La reproduction animale et humaine. Quae. 2014. 800 p.
42. Tal R, Seifer DB. Potential Mechanisms for Racial and Ethnic Differences in Antimüllerian Hormone and Ovarian Reserve. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:1-7.
43. Fenton A, Panay N. What influences the age of menopause? *Climacteric.* 2 nov 2015;18(6):767-8.
44. Pelosi E, Simonsick E, Forabosco A, Garcia-Ortiz JE, Schlessinger D. Dynamics of the ovarian reserve and impact of genetic and epidemiological factors on age of menopause. *Biol Reprod.* mai 2015;92(5):130.
45. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertil Steril.* mars 2015;103(3):e9-17.

46. Devine K, Mumford SL, Wu M, DeCherney AH, Hill MJ, Propst A. Diminished ovarian reserve in the United States assisted reproductive technology population: diagnostic trends among 181,536 cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcomes Reporting System. *Fertil Steril.* sept 2015;104(3):612-619.e3.
47. Ata B, Seyhan A, Seli E. Diminished ovarian reserve versus ovarian aging: overlaps and differences. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019;31(3):139-47.
48. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. *Hum Reprod Update.* 1 juill 2005;11(4):391-410.
49. De Vos M, Devroey P, Fauser BC. Primary ovarian insufficiency. *The Lancet.* sept 2010;376(9744):911-21.
50. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, Wallace WH, Spears N. How do chemotherapeutic agents damage the ovary? *Hum Reprod Update.* 1 sept 2012;18(5):525-35.
51. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod.* 1 nov 2011;26(11):3000-7.
52. Sharara FI, Seifer DB, Flaws JA. Environmental toxicants and female reproduction 44Additional references are available from the authors. *Fertil Steril.* oct 1998;70(4):613-22.
53. OECD. OECD Guideline for the testing of chemicals. Section 4: health effects. 2010.
54. Frederiksen H, Skakkebaek NE, Andersson A-M. Metabolism of phthalates in humans. *Mol Nutr Food Res.* juill 2007;51(7):899-911.
55. Sun Y, Irie M, Kishikawa N, Wada M, Kuroda N, Nakashima K. Determination of bisphenol A in human breast milk by HPLC with column-switching and fluorescence detection. *Biomed Chromatogr.* oct 2004;18(8):501-7.
56. Vandenberg LN, Hauser R, Marcus M, Olea N, Welshons WV. Human exposure to bisphenol A (BPA). *Reprod Toxicol.* août 2007;24(2):139-77.
57. Högberg J, Hanberg A, Berglund M, Skerfving S, Remberger M, Calafat AM, et al. Phthalate Diesters and Their Metabolites in Human Breast Milk, Blood or Serum, and Urine as Biomarkers of Exposure in Vulnerable Populations. *Environ Health Perspect.* mars 2008;116(3):334-9.
58. Antignac J-P, Cariou R, Zalko D, Berrebi A, Cravedi J-P, Maume D, et al. Exposure assessment of French women and their newborn to brominated flame retardants: Determination of tri- to deca- polybromodiphenylethers (PBDE) in maternal adipose tissue, serum, breast milk and cord serum. *Environ Pollut.* janv 2009;157(1):164-73.
59. Aso S, Ehara H, Miyata K, Hosyuyama S, Shiraishi K, Umamo T, et al. A TWO-GENERATION REPRODUCTIVE TOXICITY STUDY OF BUTYL BENZYL PHTHALATE IN RATS. *J Toxicol Sci.* 2005;30(Special):S39-58.
60. Kashimada K, Koopman P. Sry: the master switch in mammalian sex determination. *Development.* 1 déc 2010;137(23):3921-30.
61. Monniaux D, Caraty A, Clement F, Dalbiès-Tran R. Développement folliculaire ovarien et ovulation chez les mammifères. 2009;59-76.

62. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Gitlin S, et al. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* sept 2018;110(4):611-8.
63. Le Houezec J. Nicotine: abused substance and therapeutic agent. *J Psychiatry Neurosci JPN.* mars 1998;23(2):95-108.
64. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril.* janv 2010;93(1):89-95.
65. Pichini S, De Luca R, Pellegrini M, Marchei E, Rotolo MC, Spoletini R, et al. Hair and urine testing to assess drugs of abuse consumption in couples undergoing assisted reproductive technology (ART). *Forensic Sci Int.* mai 2012;218(1-3):57-61.
66. Sergerie M, Ouhilal S, Bissonnette F, Brodeur J, Bleau G. Lack of association between smoking and DNA fragmentation in the spermatozoa of normal men*. *Hum Reprod.* juin 2000;15(6):1314-21.
67. Neal MS, Zhu J, Holloway AC, Foster WG. Follicle growth is inhibited by benzo-[a]-pyrene, at concentrations representative of human exposure, in an isolated rat follicle culture assay. *Hum Reprod.* 1 avr 2007;22(4):961-7.
68. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1 juin 1998;13(6):1532-9.
69. Hull MGR, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WCL. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril.* oct 2000;74(4):725-33.
70. Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Aschengrau A, Wise LA. Prospective study of cigarette smoking and fecundability. *Hum Reprod.* 1 mars 2019;34(3):558-67.
71. Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson A-M, Toppari J, Skakkebaek NE, Jorgensen N. Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod.* 1 mai 2011;26(5):1000-11.
72. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod.* 1 sept 2005;20(9):2559-66.
73. Fuentes A, Muñoz A, Pommer R, Argüello B, Galleguillos A, Torres A, et al. Decreased anti-Müllerian hormone concentration in follicular fluid of female smokers undergoing artificial reproductive techniques. *Chemosphere.* juill 2012;88(4):403-6.
74. Plante BJ, Cooper GS, Baird DD, Steiner AZ. The impact of smoking on antimüllerian hormone levels in women aged 38 to 50 years. *Menopause N Y N.* juin 2010;17(3):571-6.
75. Adena MA, Gallagher HG. Cigarette smoking and the age at menopause. *Ann Hum Biol.* janv 1982;9(2):121-30.
76. El-Nemr A, Al-Shawaf T, Sabatini L, Wilson C, Lower AM, Grudzinskas JG. Effect of smoking on ovarian reserve and ovarian stimulation in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1 août 1998;13(8):2192-8.

77. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 22 oct 2008;15(1):31-44.
78. Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril*. juin 2003;79:1550-4.
79. Buck Louis GM, Sundaram R, Sweeney AM, Schisterman EF, Maisog J, Kannan K. Urinary bisphenol A, phthalates, and couple fecundity: the Longitudinal Investigation of Fertility and the Environment (LIFE) Study. *Fertil Steril*. mai 2014;101(5):1359-66.
80. Vélez MP, Arbuckle TE, Fraser WD. Female exposure to phenols and phthalates and time to pregnancy: the Maternal-Infant Research on Environmental Chemicals (MIREC) Study. *Fertil Steril*. avr 2015;103(4):1011-1020.e2.
81. Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, et al. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ Health Perspect*. mars 2016;124(3):321-8.
82. Wang B, Zhou W, Zhu W, Chen L, Wang W, Tian Y, et al. Associations of female exposure to bisphenol A with fecundability: Evidence from a preconception cohort study. *Environ Int*. août 2018;117:139-45.
83. Philips EM, Kahn LG, Jaddoe VWV, Shao Y, Asimakopoulos AG, Kannan K, et al. First Trimester Urinary Bisphenol and Phthalate Concentrations and Time to Pregnancy: A Population-Based Cohort Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1 sept 2018;103(9):3540-7.
84. Rochester JR. Bisphenol A and human health: A review of the literature. *Reprod Toxicol*. déc 2013;42:132-55.
85. Akin L, Kendirci M, Narin F, Kurtoglu S, Saraymen R, Kondolot M, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr*. avr 2015;104(4):e171-7.
86. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *The Lancet*. août 2007;370(9588):685-97.
87. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine Disruptors and Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Elevated Serum Levels of Bisphenol A in Women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):E480-4.
88. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, Libertun C. Neonatal Exposure to Bisphenol A and Reproductive and Endocrine Alterations Resembling the Polycystic Ovarian Syndrome in Adult Rats. *Environ Health Perspect*. sept 2010;118(9):1217-22.
89. Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomed Chromatogr*. nov 2009;23(11):1186-90.
90. Yang M, Ryu J-H, Jeon R, Kang D, Yoo K-Y. Effects of bisphenol A on breast cancer and its risk factors. *Arch Toxicol*. mars 2009;83(3):281-5.

91. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, Makino T, Suzumori K. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 1 août 2005;20(8):2325-9.
92. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive Relationship between Androgen and the Endocrine Disruptor, Bisphenol A, in Normal Women and Women with Ovarian Dysfunction. *Endocr J.* 2004;51(2):165-9.
93. Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, et al. Urinary Bisphenol A Levels in Young Men: Association with Reproductive Hormones and Semen Quality. *Environ Health Perspect.* mai 2014;122(5):478-84.
94. Meeker JD, Calafat AM, Hauser R. Urinary Bisphenol A Concentrations in Relation to Serum Thyroid and Reproductive Hormone Levels in Men from an Infertility Clinic. *Environ Sci Technol.* 15 févr 2010;44(4):1458-63.
95. Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril.* sept 2016;106(4):864-70.
96. Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl.* avr 2010;33(2):385-93.
97. Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Ye X, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Hum Reprod.* déc 2012;27(12):3583-92.
98. Bloom MS, Kim D, vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during *in vitro* fertilization. *Fertil Steril.* sept 2011;96(3):672-677.e2.
99. Mínguez-Alarcón L, Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Ehrlich S, Chavarro JE, et al. Urinary bisphenol A concentrations and association with *in vitro* fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod.* sept 2015;30(9):2120-8.
100. Thomsen AML, Riis AH, Olsen J, Jönsson BAG, Lindh CH, Hjollund NH, et al. Female exposure to phthalates and time to pregnancy: a first pregnancy planner study. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2017;32(1):232-8.
101. Joensen UN, Frederiksen H, Jensen MB, Lauritsen MP, Olesen IA, Lassen TH, et al. Phthalate Excretion Pattern and Testicular Function: A Study of 881 Healthy Danish Men. *Environ Health Perspect.* oct 2012;120(10):1397-403.
102. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Silva MJ, Redmon JB, et al. Associations between urinary metabolites of di(2-ethylhexyl) phthalate and reproductive hormones in fertile men: Phthalates and hormones in fertile men. *Int J Androl.* août 2011;34(4pt1):369-78.
103. Specht IO, Toft G, Hougaard KS, Lindh CH, Lenters V, Jönsson BAG, et al. Associations between serum phthalates and biomarkers of reproductive function in 589 adult men. *Environ Int.* mai 2014;66:146-56.
104. Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health Glob Access Sci Source.* 07 2017;16(1):37.

105. Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu Y-H, et al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod.* janv 2016;31(1):75-83.
106. Machtinger R, Berman T, Adir M, Mansur A, Baccarelli AA, Racowsky C, et al. Urinary concentrations of phthalate metabolites, bisphenols and personal care product chemical biomarkers in pregnant women in Israel. *Environ Int.* juill 2018;116:319-25.
107. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing *in Vitro* Fertilization: Results from the EARTH Study. *Environ Health Perspect.* juin 2016;124(6):831-9.
108. Al-Saleh I, Coskun S, Al-Doush I, Abduljabbar M, Al-Rouqi R, Al-Rajudi T, et al. Couples exposure to phthalates and its influence on in vitro fertilization outcomes. *Chemosphere.* juill 2019;226:597-606.
109. Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview. *REPRODUCTION.* avr 2014;147(4):R97-104.
110. Baskin LS, Himes K, Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? *Environ Health Perspect.* nov 2001;109(11):1175-83.
111. Morera AM, Valmalle AF, Asensio MJ, Chossegros L, Chauvin MA, Durand P, et al. A study of risk factors for hypospadias in the Rhône-Alpes region (France). *J Pediatr Urol.* juin 2006;2(3):169-77.
112. Carmichael SL, Yang W, Roberts EM, Kegley SE, Wolff C, Guo L, et al. Hypospadias and Residential Proximity to Pesticide Applications. *PEDIATRICS.* 1 nov 2013;132(5):e1216-26.
113. Cohn BA, Cirillo PM, Sholtz RI, Ferrara A, Park J-S, Schwingl PJ. Polychlorinated biphenyl (PCB) exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Reprod Toxicol.* avr 2011;31(3):290-6.
114. Jirsová S, Mašata J, Jech L, Zvárová J. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2,-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization–embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertil Steril.* avr 2010;93(6):1831-6.
115. Petro EML, Leroy JLMR, Covaci A, Fransen E, De Neubourg D, Dirtu AC, et al. Endocrine-disrupting chemicals in human follicular fluid impair in vitro oocyte developmental competence. *Hum Reprod.* avr 2012;27(4):1025-33.
116. AL-Hussaini TK, Abdelaleem AA, Elnashar I, Shabaan OM, Mostafa R, El-Baz MAH, et al. The effect of follicular fluid pesticides and polychlorinated biphenyls concentrations on intracytoplasmic sperm injection (ICSI) embryological and clinical outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* janv 2018;220:39-43.
117. 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.* févr 2018;2018(2).
118. García-Fortea P, Cohen-Corcía I, Córdoba-Doña JA, Reche-Rosado A, González-Mesa E. Toxic elements in hair and in vitro fertilization outcomes: A prospective cohort study. *Reprod Toxicol.* avr 2018;77:43-52.

119. Tielemans E, van Kooij R, Looman C, Burdorf A, te Velde E, Heederik D. Paternal occupational exposures and embryo implantation rates after IVF. *Fertil Steril.* oct 2000;74(4):690-5.
120. Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online.* janv 2008;16(1):96-102.
121. Templeton A, Morris JK, Parslow W. Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment. *Lancet Lond Engl.* 23 nov 1996;348(9039):1402-6.
122. Provost MP, Acharya KS, Acharya CR, Yeh JS, Steward RG, Eaton JL, et al. Pregnancy outcomes decline with increasing body mass index: analysis of 239,127 fresh autologous in vitro fertilization cycles from the 2008–2010 Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril.* mars 2016;105(3):663-9.
123. 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.* 1 sept 2009;30(5):566-79.
124. 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.* oct 2018;60(10):e533-42.
125. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A-M, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are Environmental Levels of Bisphenol A Associated with Reproductive Function in Fertile Men? *Environ Health Perspect.* sept 2010;118(9):1286-91.
126. Christensen PS, Bonde JP, Bungum L, Giwercman A, Toft G, Jönsson BAG, et al. Environmental cadmium and lead exposure and anti-Müllerian hormone in pregnant women. *Reprod Toxicol.* juin 2016;61:114-9.
127. Jurewicz J, Wielgomas B, Radwan M, Karwacka A, Klimowska A, Dziejirska E, et al. Triclosan exposure and ovarian reserve. *Reprod Toxicol.* oct 2019;89:168-72.
128. 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.* juin 2017;74(6):426-31.
129. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and Male Infertility: An Evidence-Based Review. *World J Mens Health.* 2015;33(3):143.
130. Slama R, Cordier S. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* sept 2013;42(5):413-44.
131. Certenais T, Manangama G, Coelho J, Brochard P, Sentilhes L, Teyssiere R, et al. Expositions à des facteurs de risque sur la reproduction en milieu professionnel. *Arch Mal Prof Environ.* déc 2019;80(6):489-502.

VII. Annexes

Annexe 1 :

QUESTIONNAIRE

Environnement – Travail (Femme)

Identité

Nom d'usage : _____

Nom de naissance : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Numéro de téléphone : _____

Courriel : _____

Pays de naissance : _____

Origine ethnique : Caucasienne Asiatique Africaine
 Amérindienne Autre : _____

Veuillez préciser le nom de votre conjoint : _____

Numéro du questionnaire (à ne pas remplir) : n° _____

Etiquette patient

ANTÉCÉDENTS MÉDICAUX ET FAMILIAUX

Histoire de l'infertilité

1. Depuis quand essayez-vous de concevoir un enfant : __ / ____ (MM/AAAA)
2. Avez-vous déjà été enceinte (y compris fausses couches ou interruptions de grossesses) ?
 Non Oui Ne sait pas

Si oui :

- Combien de grossesses avez-vous eu au total ? _____
- Combien de grossesses avez-vous eu avec votre conjoint actuel ? _____
- Combien avez-vous eu de grossesses menées à terme ? _____

Antécédents familiaux

3. Avez-vous la connaissance de la prise de *Distilbène* lorsque votre mère était enceinte de vous ?
 Non Oui Ne sait pas
4. Vos parents ont-ils présenté des troubles de la fertilité ? Non Oui Ne sait pas
- Si oui, connaissez-vous l'origine de ces troubles de fertilité ? _____
5. Vos frères et sœurs ont-ils présenté des troubles de la fertilité ? Non Oui Ne sait pas
- Si oui, connaissez-vous l'origine de ces troubles de fertilité ? _____

VOS EMPLOIS

⇒ Si vous n'avez jamais travaillé, passez directement à la question n°21.

VOTRE CALENDRIER PROFESSIONNEL

6. Nous vous demandons d'indiquer tous les emplois que vous avez exercés plus de 6 mois jusqu'à aujourd'hui. Commencez par l'emploi actuel ou le plus récent et poursuivez dans l'ordre jusqu'au plus ancien. Soyez le plus précis possible, en suivant l'exemple.

Emploi	Dates de début et fin	Activité principale de l'entreprise	Profession et tâches exercées
Exemple	De : 01/12/2016 A : Aujourd'hui	Carrosserie automobile	Secrétaire : prise de rendez-vous, accueil téléphonique, rédaction de devis
1	De : A :		
2	De : A :		
3	De : A :		
4	De : A :		
5	De : A :		
6	De : A :		
7	De : A :		

VOTRE EMPLOI ACTUEL

⇒ Si vous ne travaillez pas actuellement, passez directement à la question n°24.

7. Quel est le nom de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?

8. Quel est l'adresse de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?

9. Combien d'heures travaillez-vous en moyenne par semaine ?

| Heures /semaine

10. Au cours du dernier mois, combien de jours n'avez-vous pas travaillés (congés, arrêts de travail) ?

Jours

11. Au cours du dernier mois, vous est-il arrivé de travailler de nuit ?

Oui Non

12. Au cours du dernier mois, vous est-il arrivé de travailler le weekend ?

Oui Non

13. Au cours du dernier mois, vous est-il arrivé d'avoir des horaires de travail irréguliers ?

Oui Non

14. Dans le cadre de votre métier : êtes-vous exposée à des rayonnements ionisants ?

Oui Non Ne sait pas

15. Etes-vous amenée à travailler à proximité immédiate de sources importantes de chaleur ?

Oui Non Ne sait pas

16. Etes-vous exposée à des produits chimiques ?

Oui Non Ne sait pas

- Si oui :

17. Veuillez indiquer dans le tableau suivant à quels produits vous êtes exposée et à quelle fréquence. (Veuillez cocher une case pour chaque ligne, même si vous n'êtes pas concernée (dans ce cas, cochez jamais.)

	Tous les jours ou presque	Plusieurs fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Moins d'une fois par mois	Jamais
Solvants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peintures, laques, vernis	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
Hydrocarbures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encres, teintures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fumées de soudure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres fumées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de traitement des plantes (phytosanitaires)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de lutte contre les nuisibles (biocides)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Produits vétérinaires	<input type="checkbox"/>				
Désinfectants	<input type="checkbox"/>				
Réactifs de laboratoire	<input type="checkbox"/>				
Médicaments anticancéreux	<input type="checkbox"/>				
Gaz anesthésiques	<input type="checkbox"/>				
Autres médicaments	<input type="checkbox"/>				
Produits cosmétiques	<input type="checkbox"/>				
Produits ménagers	<input type="checkbox"/>				

Autre, précisez :

	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				

18. Etes-vous suivie par un service de santé au travail ?

Oui Non Ne sait pas

- Si oui, avez-vous informé votre service de santé au travail de votre projet de grossesse ?

Oui Non

- Avez-vous bénéficié d'une consultation auprès d'un médecin du travail ou d'une infirmière en santé-travail dans le cadre de l'actuel projet de grossesse ?

Oui Non

19. Avez-vous informé votre employeur de votre projet de grossesse ?

Oui Non Je n'ai pas d'employeur

- Si oui, votre employeur a-t-il mis en place des mesures de prévention dans votre environnement de travail en vue de votre projet de grossesse ? (Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes) :

Aucune mesure n'a été mise en place.

Vous avez été affectée à un autre poste.

Vous avez effectué moins de travaux dangereux ou pénibles.

Les moyens de protection au poste de travail ont été renforcés (port d'équipements de protections supplémentaires, ...)

Vous avez bénéficié d'un aménagement horaire (modifications des horaires, passage à un poste de jour, ...)

Vos déplacements ont été réduits.

Autres, précisez: _____

20. En vue de votre projet de grossesse, avez-vous modifié par vous-même certaines de vos habitudes professionnelles ? Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.

Vous n'avez pas modifié vos habitudes professionnelles car votre travail ne vous semble pas contraignant.

Vous avez diminué/arrêté d'utiliser certains produits.

Vous avez porté des équipements de protection individuelle supplémentaires (gants, masque, lunettes).

- Vous avez limité les contraintes physiques au poste de travail (travail en position assise plutôt que debout, limitation du port de charges, des déplacements, ...).
- Autres, précisez : _____

SCOLARITE

21. Quel niveau d'études avez-vous atteint ?

- Sans diplôme, brevet des collèges
- CAP, BEP
- Baccalauréat technologique ou professionnel

- Baccalauréat général
- Bac +2 ou 3
- 2^{ème} ou 3^{ème} cycle des grandes écoles

VOS DOMICILES



VOTRE DOMICILE ACTUEL

22. Quelle est l'adresse de votre domicile actuel ?

N° : _____ Voie _____
Code postal : _____ Commune : _____

23. A quelle date avez-vous emménagé dans ce domicile ? __ / __ (MM / AAAA)

24. Des travaux ont-ils été effectués dans ce domicile au cours des trois mois précédents ?

Oui Non

Si oui :

25. Qui a réalisé les travaux ?

- Vous-même
- Des membres de votre entourage
- Des professionnels

26. Avez-vous occupé les locaux pendant les travaux ?

Oui Non

VOS DOMICILES PRÉCÉDENTS

27. Avez-vous déménagé au cours des 6 derniers mois ?

Oui Non

Si oui : Quelle était l'adresse de ce logement ?

N° : _____ Voie _____
Code postal : _____ Commune : _____

A quelle date avez-vous emménagé dans ce domicile ? __ / __ (MM / AAAA)

VOS HABITUDES DE CONSOMMATION

TABAC, ALCOOL

28. Fumez-vous actuellement ou avez-vous déjà fumé ? Non Oui

Si oui, combien consommez-vous de cigarettes, cigares ou pipes par jour sur les différentes périodes ?

De :	A :	Nombre de cigarettes par jour	Nombre de cigares par jour	Nombre de pipes par jour
Ex : 1965	1978		3	

29. Etes-vous exposée régulièrement à la fumée des autres ? Non Oui

30. Concernant votre consommation d'alcool, veuillez remplir le tableau suivant :

	Nombre de verres / jour	Nombre de verres / semaine	Nombre de verre / mois
Consommation HABITUELLE			
Consommation des 3 mois précédents			

31. Au cours du mois dernier, vous est-il arrivé de consommer des produits stupéfiants ou dopants (type cannabis, anabolisants ...) ? Non Oui

32. Au cours du dernier mois, à quelle fréquence avez-vous utilisé les produits listés ci-dessous ?

PRODUITS MENAGERS ET ASSIMILES				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Produits ménagers (cuisine, salle de bain, sols, ...) sous forme de sprays ou d'aérosol	<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"/>
Parfums d'ambiance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Encens, bougies parfumées, papier d'Arménie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PRODUITS COSMETIQUES				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Teintures capillaires	<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"/>
Maquillage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PESTICIDES				 
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs 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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de traitements 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"/>

PRODUITS DE BRICOLAGE				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs 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 traitements 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"/>

STRESS PERCU

26. Au cours du dernier mois :

	Jamais	Presque jamais	Souvent	Assez souvent	Tout le temps
-Vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?	<input type="checkbox"/>				
-Vous êtes-vous sentie confiante dans vos capacités à prendre en main vos problèmes personnels ?	<input type="checkbox"/>				
-Avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?	<input type="checkbox"/>				
-Avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les contrôler ?	<input type="checkbox"/>				

27. Concernant votre vécu et votre prise en charge en assistance médicale à la procréation :

	Oui	Non	Plus ou moins
-D'un point de vue général, vous sentez vous davantage stressée depuis le début de votre prise en charge en PMA ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Vous êtes-vous sentie en confiance avec l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire du service de biologie de la reproduction ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Avez-vous senti que les choses étaient différentes depuis votre début de prise en charge ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VOS SOURCES D'INFORMATION

28. Pensez-vous que votre travail puisse être un facteur influençant le bon déroulement de la FIV ?

Oui Non Ne sait pas

29. Pensez-vous que votre environnement extraprofessionnel puisse être un facteur influençant le bon déroulement de la FIV ?

Oui Non Ne sait pas

30. Pensez-vous être suffisamment informée sur votre environnement de travail ?

Oui Non Ne sait pas

31. Pensez-vous être suffisamment informée sur votre environnement extraprofessionnel ?

Oui Non Ne sait pas

32. Quelles sont vos principales sources d'informations concernant l'environnement (professionnel et extraprofessionnel) ? *Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.*

- La télévision
- Les magazines
- Internet
- Votre médecin traitant
- Votre gynécologue-obstétricien
- Votre médecin du travail
- Votre entourage
- Autre, précisez :

33. Selon vous, quel(s) professionnel(s) serai(en)t le mieux placé(s) pour vous informer des actions favorables à la santé à mettre en place dans votre environnement durant la grossesse ? *Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.*

- Votre médecin traitant
- Votre gynécologue-obstétricien
- Votre sage-femme
- Votre médecin du travail
- Autre : précisez :

Merci d'avoir pris du temps pour remplir ce questionnaire, toute l'équipe vous remercie sincèrement pour votre collaboration à ce projet d'étude.

Annexe 2 :

QUESTIONNAIRE

Environnement – Travail (Homme)

Identité

Nom d'usage : _____

Nom de naissance : _____

Prénom : _____

Date de naissance : _____

Numéro de téléphone : _____

Courriel : _____

Pays de naissance : _____

Origine ethnique : Caucasienne Asiatique Africaine

Amérindienne Autre : _____

Etiquette patient

Veuillez préciser le nom de votre conjoint : _____

Numéro du questionnaire (à ne pas remplir) : n° _____

ANTÉCÉDENTS MEDICAUX ET FAMILIAUX

Histoire de l'infertilité

1. Depuis quand essayez-vous de concevoir un enfant : __ / ____ (MM/AAAA)
2. Avez-vous déjà été à l'origine d'une grossesse (y compris fausses couches ou interruptions de grossesses) ? Non Oui Ne sait pas

Si oui :

- De combien de grossesses avez-vous été à l'origine ? _____
- De combien de grossesses avez-vous été à l'origine avec votre conjointe actuelle ? _____
- De combien de grossesses menées à terme avez-vous été à l'origine? _____

Antécédents familiaux

3. Avez-vous la connaissance de la prise de *Distilbène* lorsque votre mère était enceinte de vous ? Non Oui Ne sait pas
4. Vos parents ont-ils présenté des troubles de la fertilité ? Non Oui Ne sait pas
 - Si oui, connaissez-vous l'origine de ces troubles de fertilité ? _____
5. Vos frères et sœurs ont-ils présenté des troubles de la fertilité ? Non Oui Ne sait pas
 - Si oui, connaissez-vous l'origine de ces troubles de fertilité ? _____

VOS EMPLOIS

⇒ Si vous n'avez jamais travaillé, passez directement à la question n°22.

VOTRE CALENDRIER PROFESSIONNEL

6. **Nous vous demandons d'indiquer tous les emplois que vous avez exercés plus de 6 mois jusqu'à aujourd'hui.** Commencez par l'emploi actuel ou le plus récent et poursuivez dans l'ordre jusqu'au plus ancien. Soyez le plus précis possible, en suivant l'exemple.

Emploi	Dates de début et fin	Activité principale de l'entreprise	Profession et tâches exercées
<i>Exemple</i>	De : 01/12/2016 A : Aujourd'hui	<i>Restauration rapide</i>	<i>Cuisinier : préparations froides, cuisson grill/friteuse, nettoyage des surfaces</i>
1	De : A :		
2	De : A :		
3	De : A :		
4	De : A :		
5	De : A :		
6	De : A :		
7	De : A :		

VOTRE EMPLOI ACTUEL

⇒ Si vous ne travaillez pas actuellement, passez directement à la question n°22.

7. Quel est le nom de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?

8. Quel est l'adresse de l'entreprise dans laquelle vous travaillez ?

9. Combien d'heures travaillez-vous en moyenne par semaine ?

Heures /semaine

10. Au cours du dernier mois, combien de jours n'avez-vous pas travaillé (congés, arrêts de travail) ?

Jours

11. Au cours des trois derniers mois, vous est-il arrivé de travailler de nuit ?

Oui Non

12. Au cours des trois derniers mois, vous est-il arrivé de travailler le weekend ?

Oui Non

13. Au cours des trois derniers mois, vous est-il arrivé d'avoir des horaires de travail irréguliers ?

Oui Non

14. Dans le cadre de votre métier : êtes-vous exposée à des rayonnements ionisants ?

Oui Non Ne sait pas

15. Etes-vous amené à travailler à proximité immédiate de sources importantes de chaleur ?

Oui Non Ne sait pas

16. Etes-vous assis plus des $\frac{3}{4}$ de la journée ?

Oui Non Ne sait pas

17. Etes-vous exposé à des produits chimiques ?

Oui Non Ne sait pas

- Si oui :

18. Veuillez indiquer dans le tableau suivant à quels produits vous êtes exposé et à quelle fréquence. (Veuillez cocher une case pour chaque ligne, même si vous n'êtes pas concernée (dans ce cas, cochez jamais.)

	Tous les jours ou presque	Plusieurs fois par semaine	Moins d'une fois par semaine	Moins d'une fois par mois	Jamais
Solvants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Peintures, laques, vernis	<input type="checkbox"/>	<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"/>	<input type="checkbox"/>
Hydrocarbures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Métaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encres, teintures	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fumées de soudure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autres fumées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Produits de traitement des plantes (phytosanitaires)	<input type="checkbox"/>				
Produits de lutte contre les nuisibles (biocides)	<input type="checkbox"/>				
Produits vétérinaires	<input type="checkbox"/>				
Désinfectants	<input type="checkbox"/>				
Réactifs de laboratoire	<input type="checkbox"/>				
Médicaments anticancéreux	<input type="checkbox"/>				
Gaz anesthésiques	<input type="checkbox"/>				
Autres médicaments	<input type="checkbox"/>				
Produits cosmétiques	<input type="checkbox"/>				
Produits ménagers	<input type="checkbox"/>				

Autre, précisez :

	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				
	<input type="checkbox"/>				

19. Etes-vous suivie par un service de santé au travail ?

Oui Non Ne sait pas

- Si oui, avez-vous informé votre service de santé au travail du projet de grossesse avec votre conjointe ?

Oui Non

- Avez-vous bénéficié d'une consultation auprès d'un médecin du travail ou d'une infirmière en santé-travail dans le cadre de l'actuel projet de grossesse ?

Oui Non

20. Avez-vous informé votre employeur du projet de grossesse avec votre conjointe ?

Oui Non Je n'ai pas d'employeur

- Si oui, votre employeur a-t-il mis en place des mesures de prévention dans votre environnement de travail en vue du projet de grossesse ? (Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes) :

Aucune mesure n'a été mise en place.

Vous avez été affecté à un autre poste.

Vous avez effectué moins de travaux dangereux ou pénibles.

Les moyens de protection au poste de travail ont été renforcés (port d'équipements de protections supplémentaires, ...)

Vous avez bénéficié d'un aménagement horaire (modifications des horaires, passage à un poste de jour, ...)

Vos déplacements ont été réduits.

Autres, précisez: _____

21. **En vue de votre projet de grossesse, avez-vous modifié par vous-même certaines de vos habitudes professionnelles ?** *Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.*

- Vous n'avez pas modifié vos habitudes professionnelles car votre travail ne vous semble pas contraignant.
- Vous avez diminué/arrêté d'utiliser certains produits.
- Vous avez porté des équipements de protection individuelle supplémentaires (gants, masque, lunettes).
- Vous avez limité les contraintes physiques au poste de travail (travail en position assise plutôt que debout, limitation du port de charges, des déplacements, ...).
- Autres, précisez : _____

SCOLARITE

22. **Quel niveau d'études avez-vous atteint ?**

- Sans diplôme, brevet des collèges
- CAP, BEP
- Baccalauréat technologique ou professionnel
- Baccalauréat général
- Bac +2 ou 3
- 2^{ème} ou 3^{ème} cycle des grandes écoles

VOS DOMICILES



VOTRE DOMICILE ACTUEL

23. Habitez-vous à la même adresse que votre conjointe ? Oui Non Ne sait pas

- **Si oui :** passez directement à la question 29

- **Si non :**

24. Quelle est l'adresse de votre domicile actuel ?

N° : _____ Voie _____

Code postal : _____ Commune : _____

25. A quelle date avez-vous emménagé dans ce domicile ? __ / ____ (MM / AAAA)

26. Des travaux ont-ils été effectués dans ce domicile au cours des trois mois précédents ?

Oui Non

- **Si oui :**

27. Qui a réalisé les travaux ?

Vous-même

Des membres de votre entourage

Des professionnels

28. Avez-vous occupé les locaux pendant les travaux ?

Oui Non

VOS DOMICILES PRÉCÉDENTS

29. Avez-vous déménagé au cours des 6 derniers mois ?

Oui Non

- **Si oui :** Quelle était l'adresse de ce logement ?

N° : _____ Voie _____

Code postal : _____ Commune : _____

- **A quelle date avez-vous emménagé dans ce domicile ?** __ / ____ (MM / AAAA)

VOS HABITUDES DE CONSOMMATION

TABAC, ALCOOL

30. Fumez-vous actuellement ou avez-vous déjà fumé ? Non Oui

Si oui, combien consommez-vous de cigarettes, cigares ou pipes par jour sur les différentes périodes ?

De :	A :	Nombre de cigarettes par jour	Nombre de cigares par jour	Nombre de pipes par jour
Ex : 1965	1978		3	

31. Etes-vous exposé régulièrement à la fumée des autres ? Non Oui

32. Concernant votre consommation d'alcool, veuillez remplir le tableau suivant :

	Nombre de verres / jour	Nombre de verres / semaine	Nombre de verre / mois
Consommation HABITUELLE			
Consommation des 3 mois précédents			

33. Au cours du mois dernier, vous est-il arrivé de consommer des produits stupéfiants ou dopants (type cannabis, anabolisants ...) ? Non Oui

34. Au cours des trois derniers mois, avez-vous suivi un traitement médicamenteux ? Non Oui

Si oui, pouvez vous préciser le(s)quel(s) et votre durée de traitement ?

Nom du médicament 1 : _____ Durée de prise : _____

Nom du médicament 2 : _____ Durée de prise : _____

Nom du médicament 3 : _____ Durée de prise : _____

Nom du médicament 4 : _____ Durée de prise : _____

35. Au cours du dernier mois, à quelle fréquence avez-vous utilisé les produits listés ci-dessous ?

PRODUITS MENAGERS ET ASSIMILES 				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Produits ménagers (cuisine, salle de bain, sols, ...) sous forme de sprays ou d'aérosol	<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"/>
Parfums d'ambiance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Encens, bougies parfumées, papier d'Arménie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PRODUITS COSMETIQUES 				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Teintures capillaires	<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"/>
Maquillage	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

PESTICIDES 				
	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs 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 traitements 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"/>

PRODUITS DE BRICOLAGE



	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Peintures / 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 / Diluants	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits de protection du bois (xylophène)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Produits d'entretien et de nettoyage des véhicules (Huiles, shampoings ...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

AUTRES

36. Au cours des trois derniers mois, à quelle fréquence avez-vous réalisé les activités suivantes ?

	Tous les jours	Plusieurs fois par semaine	Plusieurs fois par mois	Jamais
Bains ou douches très chaudes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Saunas / Hammam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Cyclisme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

STRESS PERCU

37. Au cours du dernier mois :

	Jamais	Presque jamais	Souvent	Assez souvent	Tout le temps
-Vous a-t-il semblé difficile de contrôler les choses importantes de votre vie ?	<input type="checkbox"/>				
-Vous êtes-vous sentie confiante dans vos capacités à prendre en main vos problèmes personnels ?	<input type="checkbox"/>				
-Avez-vous senti que les choses allaient comme vous le vouliez ?	<input type="checkbox"/>				
-Avez-vous trouvé que les difficultés s'accumulaient à un tel point que vous ne pouviez les contrôler ?	<input type="checkbox"/>				

38. Avant votre prise en charge en assistance médicale à la procréation, étiez- vous de nature anxieux ?

- Oui, tous les jours.
- Oui, de temps en temps.
- Rarement
- Non, jamais

39. Avez-vous des antécédents psychiatriques particuliers qui pourraient intervenir dans votre éventuelle anxiété ? (Exemple : dépression, burn out, trouble bipolaire ...)

- Non
- Oui. Si oui, veuillez préciser :

40. Concernant votre vécu et votre prise en charge en assistance médicale à la procréation :

	Oui	Non	Plus ou moins
-D'un point de vue général, vous sentez vous davantage stressé depuis le début de votre prise en charge en PMA ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
-Vous êtes-vous senti en confiance avec l'ensemble de l'équipe pluridisciplinaire du service de biologie de la reproduction ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VOS SOURCES D'INFORMATION

41. Pensez-vous que votre travail puisse être un facteur influençant le bon déroulement de la FIV ?

- Oui Non Ne sait pas

42. Pensez-vous que votre environnement extraprofessionnel puisse être un facteur influençant le bon déroulement de la FIV ?

- Oui Non Ne sait pas

43. Pensez-vous être suffisamment informé sur votre environnement de travail ?

- Oui Non Ne sait pas

44. Pensez-vous être suffisamment informé sur votre environnement extraprofessionnel ?

- Oui Non Ne sait pas

45. Quelles sont vos principales sources d'informations concernant l'environnement (professionnel et extraprofessionnel) ? *Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.*

- La télévision
- Les magazines
- Internet
- Votre médecin traitant
- Votre gynécologue-obstétricien
- Votre médecin du travail
- Votre entourage
- Autre, précisez :

46. Selon vous, quel(s) professionnel(s) serai(en)t le(s) mieux placé(s) pour vous informer des actions favorables à la santé à mettre en place dans votre environnement durant la grossesse ? *Cochez une ou plusieurs des propositions suivantes.*

- Votre médecin traitant
- Votre gynécologue-obstétricien
- Votre sage-femme
- Votre médecin du travail
- Autre : précisez :

Merci d'avoir pris du temps pour remplir ce questionnaire, toute l'équipe vous remercie sincèrement pour votre collaboration à ce projet d'étude.

Annexe 3 :

Note d'information au patient

Titre de l'étude : Expositions environnementales et professionnelles et résultats en fécondation *in vitro* : cohorte prospective au CHU de Bordeaux.

Investigateur de l'étude : Service de Biologie de la reproduction-CECOS du CHU de Bordeaux

Madame, Monsieur,

Nous réalisons avec le centre d'AMP du CHU de Bordeaux et le centre Artemis (plateforme de prévention en santé environnementale dédiée à la reproduction), une étude qui a pour objectif d'étudier les effets de différentes expositions environnementales et professionnelles du quotidien sur les résultats de la fécondation *In Vitro*. Pour cela, nous avons conçu un questionnaire visant à rechercher vos propres expositions. Actuellement en parcours d'AMP dans notre centre de fertilité, vos réponses exhaustives nous permettront ainsi d'étudier le lien potentiel entre les expositions dans votre quotidien et les résultats de la Fécondation *In Vitro*. Cette étude permettra dans le futur la mise en place d'actions de prévention auprès des patients en parcours d'AMP.

Votre participation est totalement volontaire, vous pouvez bien-sûr refuser de participer à ce recueil de données. Le refus de participer à cette étude, quel qu'en soit le motif, n'affectera en rien votre prise en charge au sein du centre.

Vous pourrez également modifier votre consentement à tout moment et demander à ce que les analyses entreprises vous concernant soient interrompues ; toutes vos données seront alors détruites. La confidentialité de vos données est garantie via un système d'anonymisation. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin ou du biologiste qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions à l'équipe biologique du centre d'AMP.

En vous remerciant sincèrement de votre collaboration.

L'équipe du service de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux.

Annexe 4 :

Consentement

Titre de l'étude : Expositions environnementales et professionnelles et résultats en fécondation *in vitro* : cohorte prospective au CHU de Bordeaux.

Investigateur de l'étude : Service de Biologie de la reproduction-CECOS du CHU de Bordeaux associé au centre Artemis – Nouvelle Aquitaine.

Je soussigné(e) (Nom / Prénom / Date de naissance)

.....

.....certifie

ne pas m'opposer à l'utilisation des résultats de ce questionnaire.

Ces résultats seront utilisés afin de réaliser une étude visant à évaluer l'impact des expositions environnementales et professionnelles sur les critères de réponses en *Fécondation In Vitro* (cf note d'information).

La confidentialité de vos données est bien sûr garantie via un système d'anonymisation et aucune de vos données identifiantes n'apparaîtront sur les résultats de l'étude.

Merci pour votre participation,

Le (date) :

Signature :

L'équipe du service de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux.

VIII. Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.