



HAL
open science

Exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines et caractéristiques spermatiques humaines

David Philippe Patrick Szczubelek

► **To cite this version:**

David Philippe Patrick Szczubelek. Exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines et caractéristiques spermatiques humaines. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-03968486

HAL Id: dumas-03968486

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03968486v1>

Submitted on 1 Feb 2023

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 MEDICALES

Année 2022

Thèse n°3112

THESE POUR L'OBTENTION DU

DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par SZCZUBELEK, David Philippe Patrick

Né le 18 avril 1990 à Le Mans (72)

Le 12 octobre 2022

Exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines et caractéristiques spermatiques humaines

Sous la direction de :
Dr Fleur DELVA

Membres du jury :

Mme BALDI Isabelle, PU-PH
Mr DRUET-CABANAC Michel, PU-PH
Mme VERDUN-ESQUER Catherine, PH
Mme CARLES Camille, MCU-PH
Mme DELVA Fleur, PH

Président
Examinateur
Examinateur
Examinateur
Directrice de thèse

Remerciements

A Fleur Delva, ma guide pour ce travail de thèse. Merci pour ton soutien, tes conseils, ta bienveillance, ta générosité et ta réactivité lorsque j'en avais besoin.

Ta disponibilité m'a été précieuse tout au long de ce travail, tu m'as été précieuse et je n'aurai pas pû espérer mieux pour ce travail.

A Marie Tartaglia, sans qui l'aide, les conseils et les compétences en statistiques ne m'auraient pas permis d'avancer. Merci d'avoir été un pilier de ce projet.

Merci à Isabelle Baldi, à Catherine Verdun-Esquer et à Camille Carles d'œuvrer pour cette spécialité trop méconnue mais tellement enrichissante. Merci de nous donner l'envie d'en apprendre plus chaque jour.

Enfin, aux personnes présentes dans mon cœur et qui ont toujours cru en moi, Arlette, Luc, Mickaël et mes parents. Maman, pour ta générosité et ton amour inflexible, et Papa, pour ta gentillesse et ta confiance en moi.

Pour finir, à Amélie, pour ton soutien sans faille, ta générosité et ton amour.

Tu m'as poussé vers le haut, m'as donné la force que j'avais besoin pour atteindre mes objectifs et mon rêve. Je n'aurai jamais réussi sans toi.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| <i>I – Introduction :</i> | 7 |
| 1- Les particules de l’air ambiant : | 7 |
| 2- Les particules nanométriques : | 9 |
| 2.1- Définition : | 9 |
| 2.2- Applications : | 10 |
| 2.3- Sources : | 10 |
| 2.4- Composition : | 12 |
| 2.5- Toxicité des particules nanométriques : | 12 |
| 2.6- Voies de pénétration : | 14 |
| 2.7- Distribution et devenir dans l’organisme: | 15 |
| 3- Spermatogenèse : | 16 |
| 3.1- Introduction : | 16 |
| 3.2- Stades du développement de la spermatogenèse : | 17 |
| 3.3- La spermatocytogenèse : | 18 |
| 3.4- Spermio(histo)genèse et structure des spermatozoïdes : | 19 |
| 3.5- Cellules interstitielles de Leydig et régulation hormonale : | 21 |
| 3.6- Evolution des paramètres du sperme de 1980 à 2010 selon le manuel de laboratoire de l’OMS : | 22 |
| 4- L’infertilité masculine : | 23 |
| 4.1- Pour comprendre l’infertilité: | 23 |
| 4.2- Exploration clinique de l’homme infertile : | 25 |
| 4.3- Spermogramme : | 28 |
| 4.4- Autres tests de l’évaluation de l’homme infertile : | 31 |
| 4.5- Principaux tableaux clinico-biologiques d’infertilité masculine : | 32 |
| 4.6- Facteurs de risque d’infertilité masculine : | 33 |
| 5- Effets de la pollution atmosphérique sur la spermatogenèse : donnée de la littérature : | 35 |
| 6- Effets des particules nanométriques sur la spermatogenèse : donnée de la littérature : | 36 |
| <i>II – Justification de l’étude :</i> | 38 |
| <i>III – Matériel et méthodes :</i> | 39 |
| 1- Population d’étude : | 39 |
| 2- Matrice et particules nanométriques non intentionnelles : | 40 |
| 2.1- Généralités sur les matrices emploi-exposition: | 40 |
| 2.2- Matrice emplois-expositions aux particules ultrafines : | 41 |
| 2.3- Croisement de données des patients d’Artémis et de la matrice MatPUF : | 42 |
| 3- Données sélectionnées : | 43 |
| 3.1-Données générales : | 43 |
| 3.2- Données d’exposition : | 44 |
| 3.3- Données relatives aux spermogrammes : | 44 |
| 4- Analyses statistiques : | 44 |
| <i>IV - Résultats :</i> | 45 |
| 1- Description de la population d’étude : | 45 |
| 2- Description des expositions professionnelles : | 48 |
| 3- Description des anomalies des caractéristiques spermatiques : | 55 |

| | |
|--|-----------|
| 4- Associations entre exposition professionnelle aux particules ultrafines et les caractéristiques spermatiques : | 58 |
| <i>V – Discussion :.....</i> | 68 |
| <i>VI – Conclusion :</i> | 70 |
| <i>VII – Bibliographie :</i> | 71 |
| <i>VIII – Annexes :.....</i> | 78 |

Index des tableaux et figures

| | |
|--|----|
| FIGURE 1. DIAGRAMME EN PROPORTION DES PARTICULES EN MILIEU URBAIN | 8 |
| FIGURE 2. SCHEMA REPRESENTATIF D'UN AEROSOL DE L'AIR | 9 |
| FIGURE 3. REPRESENTATION DE L'ORDRE DE GRANDEUR DES PARTICULES NANOMETRIQUES DANS NOTRE MONDE | 9 |
| FIGURE 4. DETERMINANTS DES EFFETS TOXICOLOGIQUES DES NANOPARTICULES..... | 13 |
| FIGURE 5. DEPOT TOTAL ET REGIONAL CHEZ L'HOMME, EN FONCTION DU DIAMETRE DES PARTICULES INHALEES | 14 |
| FIGURE 6. SCHEMA REPRESENTATIF DES ETAPES DE LA SPERMATOGENESE..... | 18 |
| FIGURE 7. STRUCTURE D'UN SPERMATOZOÏDE HUMAIN | 20 |
| FIGURE 8. BOUCLE DE REGULATION DE L'ACTIVITE TESTICULAIRE..... | 22 |
| FIGURE 9. L'INFERTILITE EN QUELQUES CHIFFRES | 25 |
| FIGURE 10. MISE EN PLACE DE LA POPULATION D'ETUDE | 46 |
| | |
| TABLEAU 1: PROCEDES INDUSTRIELS D'EMISSIONS DE PARTICULES NANOMETRIQUES | 11 |
| TABLEAU 2: DEROULEMENT TEMPORELLE DE LA SPERMATOGENESE | 17 |
| TABLEAU 3: EVOLUTION DES PARAMETRES DU SPERME (1980-2010)..... | 23 |
| TABLEAU 4: CLASSIFICATION DES VARICOCELES | 28 |
| TABLEAU 5: VALEURS DE REFERENCES DES PARAMETRES DU SPERMOGRAMME..... | 29 |
| TABLEAU 6: NOMENCLATURE DES ANOMALIES DU SPERMOGRAMME | 30 |
| TABLEAU 7: DESCRIPTION DE LA POPULATION D'ETUDE A L'INCLUSION | 47 |
| TABLEAU 8: DESCRIPTION DES VARIABLES SELON L'EXPOSITION..... | 48 |
| TABLEAU 9: DESCRIPTION DES VARIABLES SELON L'EXPOSITION (SUITE) | 49 |
| TABLEAU 10: DESCRIPTION DES PROFESSIONS AVEC EXPOSITION TRES PROBABLE AUX PUF..... | 50 |
| TABLEAU 11: DESCRIPTION DE L'ENSEMBLE DES PROFESSIONS PARMIS LES PARTICIPANTS DE L'ETUDE..... | 52 |
| TABLEAU 12: DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES SPERMATIQUES EN FONCTION DU STATUT D'EXPOSITION | 56 |
| TABLEAU 13: DESCRIPTION DES CARACTERISTIQUES SPERMATIQUES SELON LES VALEURS DE REFERENCES EN FONCTION DU STATUT D'EXPOSITION | 57 |
| TABLEAU 14: ASSOCIATIONS ENTRE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PUF ET NUMERATION DU SPERMOGRAMME. ANALYSES MULTIVARIEES AJUSTEES SUR L'AGE, LE TABAC ET LE LIEU DE RESIDENCE..... | 59 |
| TABLEAU 15: ASSOCIATIONS ENTRE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PUF ET VITALITE DES SPERMATOZOÏDES. ANALYSES MULTIVARIEES AJUSTEES SUR L'AGE, LE TABAC ET LE LIEU DE RESIDENCE..... | 61 |
| TABLEAU 16: ASSOCIATIONS ENTRE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PUF ET NOMBRE DE FORMES TYPIQUES DES SPERMATOZOÏDES. ANALYSES MULTIVARIEES AJUSTEES SUR L'AGE, LE TABAC ET LE LIEU DE RESIDENCE | 63 |
| TABLEAU 17: ASSOCIATIONS ENTRE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PUF ET INDEX D'ANOMALIES MULTIPLES DES SPERMATOZOÏDES. ANALYSES MULTIVARIEES AJUSTEES SUR L'AGE, LE TABAC ET LE LIEU DE RESIDENCE | 65 |
| TABLEAU 18: ASSOCIATIONS ENTRE NIVEAU D'EXPOSITION AUX PUF ET VOLUME SPERMATIQUE. ANALYSES MULTIVARIEES AJUSTEES SUR L'AGE, LE TABAC ET LE LIEU DE RESIDENCE..... | 67 |

I – Introduction :

1- Les particules de l'air ambiant :

Constituant atmosphérique aux origines multiples, les particules présentent une large diversité de taille et de composition chimique. Elles désignent la matière à l'état solide ou liquide en suspension dans un milieu gazeux (2).

Les aérosols atmosphériques correspondent à une suspension dans l'air troposphérique (de la surface à une dizaine de kilomètre) ou stratosphérique (jusqu'à une cinquantaine de kilomètres) de très petites particules ou de gouttelettes.

Les origines des aérosols sont multiples et peuvent être:

- Naturelle comme les poussières d'origine désertiques, les cendres volcaniques ou les pollens;
- Liées à l'activité humaine (ou anthropogènes) comme les particules fines, les résidus de combustion des moteurs thermiques, le carbone noir issu de la combustion de matières organiques.

Ces particules ont des impacts directs ou indirects sur le climat de la planète et la vie à sa surface (3).

Dans un aérosol de l'air ambiant, plusieurs particules de taille différentes et de composition chimique très variable sont retrouvées.

Ainsi, les principaux composés se distinguent comme suit:

- Des composés carbonés : l'aérosol carboné est constitué d'une composante organique d'origine primaire et secondaire (secondary organic aerosols ou SOA), regroupant plusieurs centaines de composés organiques différents, et d'une composante "black carbon" (BC) également appelé carbone-suie ou carbone élémentaire (EC), principalement d'origine primaire.
- Des composés minéraux et des sels (carbonate de calcium, chlorure de sodium, etc.) issus de phénomènes érosifs et de remises en suspension de poussières (érosions des sols et des routes, poussières désertiques, embruns, travaux de chantiers, etc.).
- Des composés inorganiques tels les sulfates et les nitrates essentiellement formés secondairement dans l'atmosphère à partir de l'ammoniac et de formes acides (sulfurique et nitrique) produits par oxydation de soufre et d'azote.
- Des métaux, provenant d'émissions industrielles (sidérurgie, etc.), de phénomènes abrasifs (freinage des véhicules, remise en suspension, etc.), et de la combustion (chauffages, incinération, etc.).
- Des composés d'origine biogène comme par exemple les pollens, les spores et divers micro-organismes (champignons, bactéries...).

Le diagramme ci-dessous illustre en proportion une population de particules en milieu urbain.

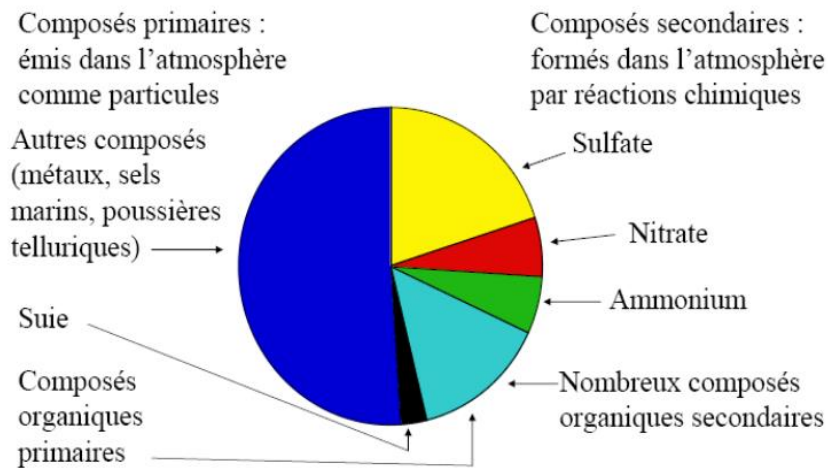


Figure 1. Diagramme en proportion des particules en milieu urbain, *Pollution atmosphérique n° 198-199, santé publique france. Septembre 2008*

La composition chimique des particules varie dans l'espace, dans le temps, et en fonction de la fraction granulométrique de ces dernières :

- Dans l'espace, car dépendante des sources de pollution présentes sur les zones géographiques où les particules sont collectées.
- Dans le temps, et ce en lien avec les diverses conditions météorologiques influençant les processus chimiques atmosphériques à l'origine de particules secondaires d'une part, et l'intensité des sources émettrices d'autre part. Ces deux paramètres pouvant fluctuer dans le temps, amenant à observer une certaine saisonnalité de la composition chimique.
- Enfin en fonction de la classe granulométrique des particules, définie par une fraction de masse ou de surface ou de nombre dans un petit intervalle de dimensions. Si la plupart des composantes se retrouvent dans les différentes fractions granulométriques, leurs parts relatives y sont très variables.

Ces différents aspects font ainsi des particules atmosphériques des constituants complexes de l'air (2).

Concernant la taille des particules de l'air, les termes PM_{10} ou $PM_{2,5}$ (PM désigne en Anglais, *Particulate Matter*) correspondent respectivement aux particules de diamètre inférieur à $10 \mu m$ et $2,5 \mu m$. Ainsi, les PM_{10} contiennent des $PM_{2,5}$ et des particules à l'échelle nanométrique qui sont, en nombre, bien supérieur comme le montre la figure ci-dessous (4).

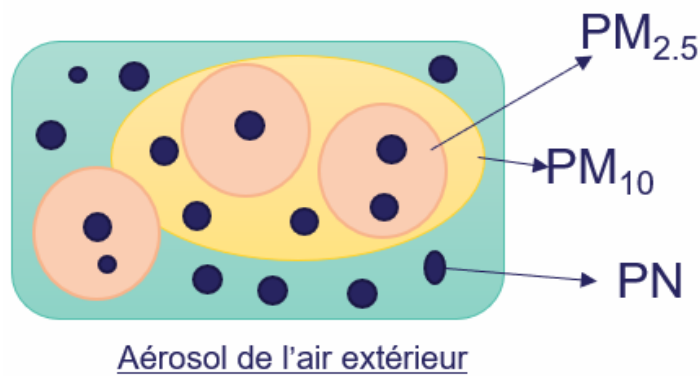


Figure 2. Schéma représentatif d'un aérosol de l'air, Mémoire de stage Epicene PUF spermatogénèse

2- Les particules nanométriques :

2.1- Définition :

Les particules nanométriques sont des particules qui ont un diamètre inférieur à 100 nanomètres. Elles désignent des nano-objets dont les trois dimensions externes se situent à l'échelle nanométrique. On pourra citer de nombreux exemples : nanoparticules de latex, d'oxyde de zinc, de fer et de cérium, d'alumine, de dioxyde de titane, de carbonate de calcium, etc.. (6). Ces particules ont une taille comparable à celle d'un virus ou d'un brin d'ADN notamment.

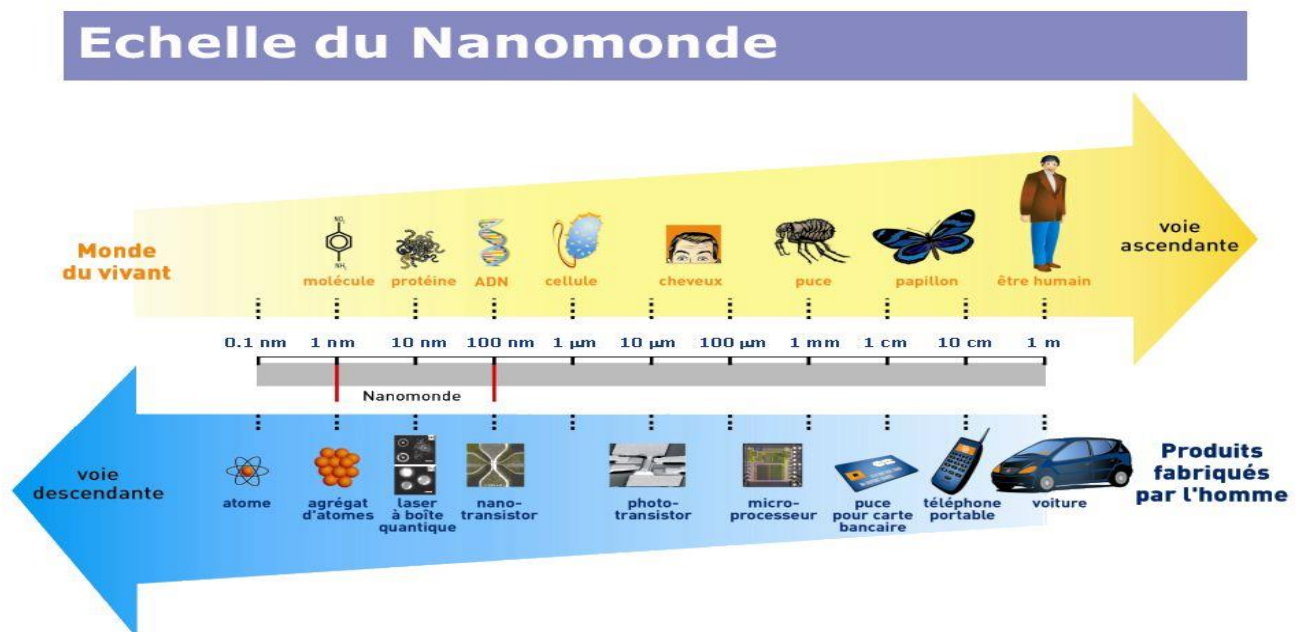


Figure 3. Représentation de l'ordre de grandeur des particules nanométriques dans notre monde, Cours DES Médecine et santé au travail Risque chimique

Les nanoparticules peuvent être produites intentionnellement par l'homme ou émises de manière non intentionnelle. Elles sont appelées habituellement nanoparticules (ou nanomatériaux manufacturés) lorsqu'elles sont fabriquées intentionnellement par l'homme et particules ultrafines (PUF) lorsqu'elles sont produites de manière non intentionnelle.

Parmi ces nanomatériaux manufacturés, certains sont produits depuis déjà de nombreuses années dans des tonnages importants tels que le dioxyde de titane, le noir de carbone, l'alumine, le carbonate de calcium ou la silice amorphe. D'autres plus récents sont fabriqués dans des quantités moindres tels que les nanotubes de carbone, les quantum dots ou les dendrimères.

Les PUF sont issues de certains procédés thermiques et mécaniques tels que les fumées de soudage ou de projection thermique, les émissions de moteurs à combustion, etc. Elles peuvent aussi provenir de notre environnement (fumées volcaniques, virus...) (5)(6).

2.2- Applications :

Le passage de la matière (à l'échelle micro ou macroscopique) à des dimensions nanométriques fait apparaître des propriétés inattendues et souvent totalement différentes de celles des mêmes matériaux, notamment en terme de résistance mécanique, de réactivité chimique, de conductivité électrique et de fluorescence. Par exemple, l'or est totalement inactif à l'échelle micrométrique alors qu'il devient un excellent catalyseur de réactions chimiques lorsqu'il prend des dimensions nanométriques. Les nanomatériaux permettent ainsi des innovations dans de nombreux secteurs d'activité tels que la santé, l'automobile, la construction, l'agroalimentaire ou encore l'électronique (6).

Voici 2 exemples de nanomatériaux et d'applications associés :

- Le dioxyde de titane est un pigment minéral synthétique très utilisé et incorporé en raison de ses propriétés photocatalytiques. Il permet d'acquérir des caractéristiques autonettoyantes et antipollutions, notamment pour la durabilité des bâtiments. Le dioxyde de titane nanométrique est également utilisé actuellement dans les produits de protection solaire en tant que filtres ultraviolets.
- Les nanotubes de carbone sont des cylindres creux avec un ou plusieurs feuillets. Ils démontrent des propriétés mécaniques et électriques remarquables puisqu'ils sont 100 fois plus résistants et 6 fois plus léger que l'acier. Ils sont utilisés pour de nombreuses applications : élaboration de matériaux composites haute performance, de polymères conducteurs ou encore de textiles techniques (6).

2.3- Sources :

On peut retenir trois sources d'émissions des particules nanométriques :

- Les PUF (ou particules produites de manière non intentionnelle) ont une origine :

- Soit anthropique non intentionnelle : c'est le cas d'émanation de fumées diesel, de tabac, de soudage, de cuisson, etc.
- Soit naturelle : c'est le cas des feux de forêt ou des éruptions volcaniques entre autres.
- Les nanoparticules (ou nanomatériaux manufacturés) ont une origine anthropique intentionnelle à but industriel ou commercial. Elles sont utilisées dans les industries automobiles, pharmaceutiques, textiles, cosmétiques et agroalimentaires (7) (8).

Du point de vue professionnel, on distingue deux types d'expositions :

- L'exposition liée à des procédés dont la finalité n'est pas la production de nanomatériaux mais dont la mise en œuvre en génère (dans ce cas il est question de particules ultra-fines). On peut citer de nombreux secteurs d'activité avec leur procédés comme le montre le tableau ci-dessous (6):

Tableau 1: Procédés industriels d'émissions de particules nanométriques, <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/effets-sante.html>

| | |
|---------------------|--|
| Procédés thermiques | Fonderie et affinage des métaux (acier, aluminium, fer, etc.) Métallisation (galvanisation, etc.) Soudage et gougeage Coupage de métaux (laser, torche thermique, etc.) Traitement thermique de surface (laser, projection thermique, etc.) Application de résines, de cires, etc |
| Procédés mécaniques | Usinage (dont électro-érosion) Ponçage Perçage Polissage |
| Combustion | Émissions de moteur diesel, essence ou gaz Centrale d'incinération, thermique, crémation Fumage de denrées alimentaires Chauffage au gaz |

- L'exposition liée à la fabrication et à l'utilisation intentionnelle de nanomatériaux. Toutes les étapes de la production, de la réception et de l'entreposage des matières premières jusqu'au conditionnement et à l'expédition des produits finis, en passant par le transfert éventuel de produits intermédiaires, peuvent exposer les salariés aux PN. La nature des nanomatériaux, les méthodes de synthèse utilisées, le degré de confinement des différentes étapes et la capacité des produits à se retrouver dans l'air ou sur les surfaces de travail constituent les principaux paramètres qui influent sur le degré d'exposition (6).

2.4- Composition :

Les particules à l'échelle nanométriques dans l'air ambiant se composent majoritairement de particules carbonées (carbone élémentaire et carbone organique) produites lors de la combustion incomplète de la matière, ainsi que des particules inorganiques (nitrates, poussières minérales, sulfates) formées essentiellement par réaction chimique dans l'atmosphère (9).

- Au sein des composés organiques, on retrouve :
 - Le carbone élémentaire : constitué d'atomes de carbone, produit essentiellement par l'homme lors des procédés de combustion.
 - Le carbone organique : plusieurs composés chimiques tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les alcanes, les alcools, les cétones, les dioxines et les esters constituent ce groupe.

Les particules carbonées (carbone élémentaire et carbone organique) constituent une proportion majoritaire des particules en suspension dans l'air (10).

- Les composés inorganiques : cette fraction est essentiellement d'origine naturelle. Ces particules sont issues de la dégradation mécanique et thermique des minéraux.

2.5- Toxicité des particules nanométriques :

Dans la littérature actuelle, des études démontrent des effets néfastes de l'exposition aux particules de l'air ambiant sur la santé humaine et des preuves de plus en plus nombreuses du rôle important des particules à l'échelle nanométrique dans les effets observés (11).

Chaque type de particule nanométrique possède un profil toxicologique qui lui est propre. Il est à ce jour impossible de prédire a priori les effets potentiels d'une PN du fait de la multiplicité des paramètres physico-chimiques influençant la toxicité (6).

Le schéma ci-dessous nous montre les multiples propriétés physico-chimiques de ces particules déterminant leur toxicité.

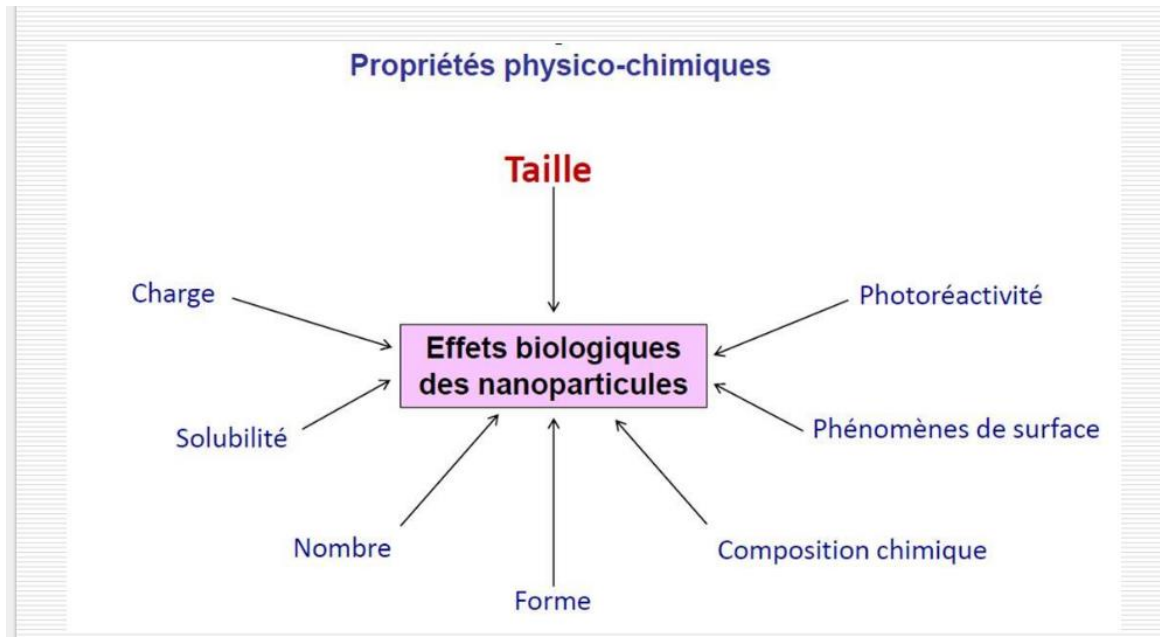


Figure 4. Déterminants des effets toxicologiques des nanoparticules, Cours DES Médecine et santé au travail Risque chimique

- **La taille** conditionne le site de dépôt des nanoparticules lors des expositions par voie respiratoire. Par ailleurs, une diminution de la taille des particules favorise leur pénétration dans les cellules, le passage des barrières biologiques et leur migration vers divers organes.
- **La forme** fibreuse ou filamenteuse des nano-objets semble aggraver la toxicité. Les particules longues comme les nanotubes ou les nanofilaments seraient plus toxiques et plus difficile à éliminer par les poumons que les particules sphériques de composition chimique identique.
- **Le nombre** de particule favorise la pénétration et la persistance de ceux-ci dans les tissus de l'organisme, en saturant les systèmes de clairance pulmonaire.
- **La charge** à la surface des particules permet d'attirer les protéines et réduit ainsi leur propriété de translocation (6).
- **La solubilité** est une propriété inconstante qui dépend d'autres facteurs comme la taille, les propriétés de surface, la stabilité, l'environnement biologique et le processus de fabrication (12).
- **La nature chimique** des PN (notamment métallique), ainsi que la présence d'autres composés adsorbés sur leur surface, sont susceptibles d'influer sur leur toxicité. En effet, les métaux de transition interviennent dans des réactions aboutissant à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui ont un rôle essentiel dans les processus de toxicité cellulaire et d'inflammation.
- **La structure** cristalline, pour les composés minéraux (comme la silice), peut contribuer à moduler les propriétés toxicologiques des PN. Par exemple, dans le cas du dioxyde de titane, la forme anatase génère spontanément plus d'espèces réactives de l'oxygène et entraîne plus d'effets cytotoxiques que la forme rutile.

- Enfin, concernant le **degré d'agrégation et d'agglomération**, les nanoparticules sont rarement isolées les unes par rapport aux autres en tant que particules primaires et ont tendance à s'agréger (par des liaisons chimiques « fortes ») ou s'agglomérer (par des liaisons physiques « faibles ») en amas de plus grande dimension. Ces deux phénomènes peuvent modifier le dépôt des PN dans l'organisme, leur pénétration dans ou à travers les cellules et leurs effets biologiques (6).

En plus de ces propriétés intrinsèques des PN, d'autres facteurs peuvent influencer sur leur caractère toxique sur l'organisme, c'est le cas des **facteurs liés à l'exposition** (intensité, durée) et **liés à l'organisme exposé** (susceptibilité, paramètres biocinétiques).

Un certain nombre d'études démontrent déjà clairement que les nanomatériaux présentent une toxicité plus grande et sont à l'origine d'effets inflammatoires plus importants que les objets micrométriques de même nature chimique (6).

2.6- Voies de pénétration :

➔ L'inhalation constitue la principale voie de pénétration des nanoparticules dans l'organisme humain (6).

Au niveau des études menées, trois mécanismes ont été décrit en ce qui concerne la déposition des particules dans l'appareil respiratoire:

- L'impaction au niveau de la région naso-pharyngienne pour les grosses particules entre 5 et 30 μm .
- La sédimentation pour les particules essentiellement de taille entre 1 et 5 μm .
- La diffusion est prédominante pour les particules de taille plus petites (inférieures à 0,5 μm). Il s'agit d'un mécanisme important pour les particules à l'échelle nanométrique au niveau des alvéoles (13).

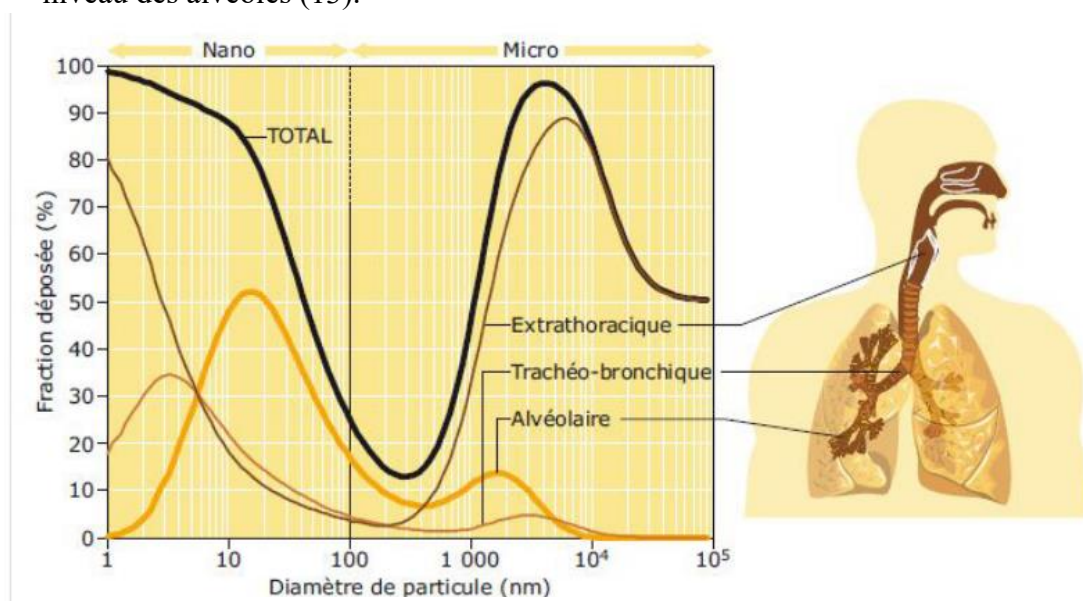


Figure 5. Dépôt total et régional chez l'homme, en fonction du diamètre des particules inhalées, <https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/effets-sante.html>

Ces mécanismes de déposition dépendent de la variabilité interindividuelle sur la capacité respiratoire, l'âge, l'activité physique et certaines maladies respiratoires chroniques (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive). Plus les particules sont petites, plus elles se déposent profondément et le temps d'élimination des poumons est allongé, ce qui augmente la probabilité d'induire des effets néfastes sur la santé (13).

➔ Le passage transcutané des PN est une hypothèse encore à l'étude. De nombreux paramètres sont susceptibles d'influencer la pénétration des particules à travers la peau (taille, élasticité et propriétés de surface des particules, état de la peau, contraintes mécaniques, présence de sueur...). La plupart des études concernant des nanomatériaux insolubles tels que le dioxyde de titane semble indiquer que la pénétration des particules est peu probable sauf dans le cas où la peau est endommagée. Les données sur le sujet sont cependant parfois contradictoires et ne permettent pas d'exclure formellement tout risque de passage transcutané (6).

2.7- Distribution et devenir dans l'organisme:

La toxicité de nanoparticules inhalées dépend en partie de leur dépôt dans l'arbre respiratoire (région, quantité...) mais également de la capacité de ce dernier à les éliminer partiellement ou totalement (processus de clairance) (6).

Deux processus sont impliqués :

- L'élimination chimique, qui consiste en la dissolution des PN solubles dans les fluides biologiques et se produisent dans toutes les régions du système respiratoire.
- L'élimination physique, qui consiste au transport des nanoparticules insolubles ou peu solubles vers un ou plusieurs autres sites de l'organisme et en particulier vers la bouche et le nez. Les PN insolubles qui se déposent dans les voies aériennes supérieures et dans l'arbre trachéo-bronchique sont principalement éliminés par transport muco-ciliaire en direction du nez et de la bouche. Ils peuvent alors être soit déglutis (et accéder au système digestif) soit être rejetés vers l'extérieur (éternuement, mouchage). Au niveau des alvéoles pulmonaires, ce sont généralement des macrophages qui assurent l'élimination de ces particules insolubles par la phagocytose. Cependant, plusieurs études semblent indiquer que les nanomatériaux individuels, c'est-à-dire non agrégés et non agglomérés, ne sont pas phagocytés de façon efficace par les macrophages. Il peut en résulter une accumulation importante de PN dans les alvéoles pulmonaires. La persistance des particules au niveau pulmonaire est susceptible de causer une inflammation pouvant conduire à long terme au développement de certaines pathologies respiratoires (6).

En somme, d'après les résultats des études expérimentales, certaines nanoparticules inhalées sont de surcroît capables de traverser la barrière alvéolo-capillaire, migrer vers la plèvre, les structures ganglionnaires, rejoindre les systèmes sanguin et lymphatique et atteindre différents organes comme le foie, le cœur ou la rate. Ceci peut s'expliquer par le fait qu'il a été montré

que la taille des particules et leurs propriétés de surface influencent leur toxico-cinétique. Les particules de plus petite taille, inférieure à 100 nm, ayant une surface de charge neutre ont un taux d'absorption réduit par le système phagocytaire mononucléaire et une demi-vie prolongée dans le sang. Ces propriétés permettent à ces particules une absorption accrue par les organes (15) (6).

La diffusion et l'accumulation de nanomatériaux inhalés dans l'ensemble de l'organisme pourrait jouer un rôle majeur dans le développement de certaines pathologies cardiaques ou du système nerveux central (6).

Pour exemple, le devenir de ces particules dans l'organisme peut s'opérer par le transfert au cerveau par le nerf olfactif. En effet, après inhalation, les particules nanométriques insolubles se déposent dans la cavité nasale, se déplacent le long des axones à partir des terminaisons dendritiques des neurones olfactifs pour atteindre directement le cerveau (14).

3- Spermatogenèse :

3.1- Introduction :

La spermatogenèse commence dans les testicules de l'homme au début de la puberté. Celle-ci englobe la totalité du développement, allant de la spermatogonie (cellule germinale primordiale différenciée) jusqu'au spermatozoïde. Les cordons sexuels jusqu'alors pleins dans les testicules de l'enfant se perméabilisent au début de la puberté et se transforment alors en tubes séminifères contournés atteignant une longueur d'environ 50-60 cm; ils sont si nombreux que leur longueur totale peut atteindre 300 à 350 m chez un homme adulte.

Ces tubes séminifères sont constitués par un épithélium germinal qui est composé de deux différentes populations cellulaires: les cellules de soutien (cellule de Sertoli) et les différents stades des cellules germinales en division et en différenciation.

La maturation des cellules germinales débute avec les spermatogonies situées en périphérie des tubes séminifères sous la membrane basale et progresse en direction de la lumière en passant par les spermatocytes I (spermatocytes primaires) et les spermatocytes II (spermatocytes secondaires) et les spermatides jusqu'aux spermatozoïdes matures.

Un milieu particulier est requis pour une production optimale de spermatozoïdes. La descente testiculaire dans le scrotum réduit la température dans les testicules de 2-3° C par rapport à celle du reste du corps. En outre, la pression environnante doit être un peu plus élevée.

De ce fait, une pression accrue et une température abaissée sont toutes deux manifestement nécessaires à la formation des spermatozoïdes (16).

3.2- Stades du développement de la spermatogenèse :

Au cours de la spermatogenèse, les cellules germinales en voie de différenciation se déplacent entre les cellules de Sertoli adjacentes en direction de la lumière. Elles passent par les stades suivants du développement:

- Spermatogonie A ;
- Spermatogonie B ;
- Spermatocyte primaire (= spermatocyte de 1er ordre) ;
- Spermatocyte secondaire (= spermatocyte de 2e ordre) ;
- Spermatide ;
- Spermatozoïde.

La spermatogenèse peut être répartie en deux étapes successives:

- la première étape comprend les cellules allant de la spermatogonie au spermatocyte secondaire inclus: elle est appelée spermatocytogenèse.
- la seconde étape comprend la différenciation/maturation des spermatozoïdes à partir du spermatide: elle est appelée spermiogenèse (ou bien spermiogénèse).

Le cycle de la spermatogenèse qui dure environ 64 jours peut être réparti en quatre phases de durée inégale comme le montre le tableau et le schéma ci-dessous (16):

Tableau 2: Déroulement temporelle de la spermatogenèse, <http://www.embryology.ch>

| | | |
|---------------------------|-----------------|---|
| Mitose des spermatogonies | 16j | jusqu'au spermatocyte primaire |
| Méiose I | 24j | pour la division des spermatocytes primaires en spermatocytes secondaires |
| Méiose II | Quelques heures | pour la formation des spermatides |
| Spermiogenèse | 24j | jusqu'au spermatozoïde mature |
| Total | ~64j | |

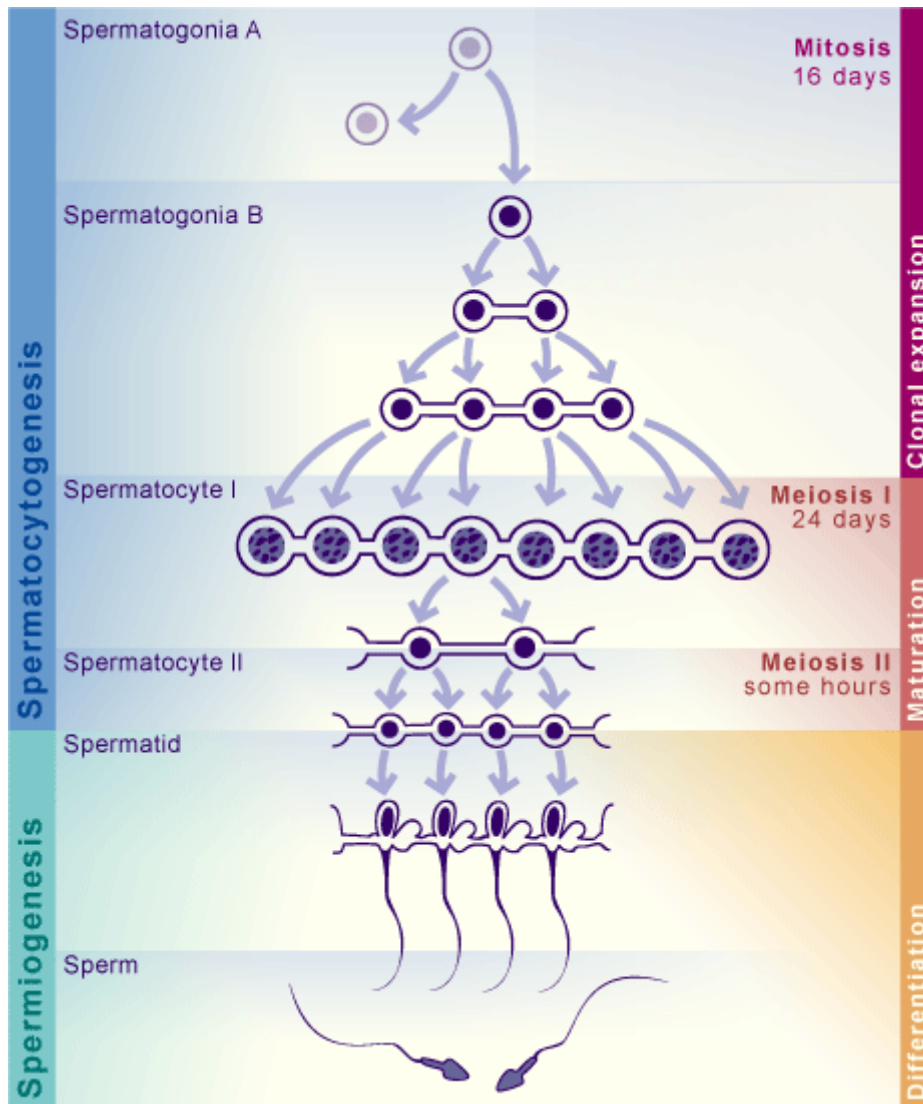


Figure 6. Schéma représentatif des étapes de la spermatogenèse, <http://www.embryology.ch>

3.3- La spermatocytogenèse :

Dans la couche basale de l'épithélium germinale, on distingue plusieurs types de spermatogonies (au total plus de 1 milliard dans les deux testicules): certaines cellules de type A sont considérées comme des cellules souches, elles se divisent et forment leurs homologues (division homonyme) permettant ainsi à la population des cellules souches de rester constante (voir schéma ci-dessus).

Le début de la spermatogenèse commence par une division hétéronyme, suite à laquelle les deux cellules filles (deuxième groupe des cellules de types A) restent liées les unes aux autres par un mince pont cytoplasmique. C'est à travers ce processus qu'une spermatogonie est engagée dans le processus de la spermatogenèse.

Après une division mitotique supplémentaire sont formées les spermatogonies de type B qui se divisent également par mitose pour donner les spermatocytes primaires (I).

Les spermatocytes primaires (I) nouvellement formés subissent alors une première division méiotique. Ils entament immédiatement la phase S (phase préléptotène de la méiose), dédoublent leur contenu en ADN, quittent la zone basale et atteignent le milieu spécial de la zone adluminale des tubes séminifères en rompant transitoirement les complexes jonctionnels (tight junction) des cellules de Sertoli. Après la phase S, ces cellules entament les stades complexes de la prophase méiotique et sont nettement visibles au microscope optique.

Cette prophase qui dure 24 jours peut être répartie en 5 stades:

- léptotène
- zygotène
- pachytène
- diplotène
- diacinèse

Lors de la prophase chaque cellule germinale subit une recombinaison du matériel génétique hérité du père et de la mère. A cette longue prophase font suite rapidement une métaphase, une anaphase et une télophase. Chaque spermatocyte primaire donne deux spermatocytes secondaires.

Les spermatocytes secondaires (II) abordent directement la deuxième division méiotique dont sont issus les spermatides. Comme il n'y a ni duplication de l'ADN, ni recombinaison du matériel héréditaire, la deuxième division méiotique progresse rapidement. Elle ne dure qu'environ 5 heures, il est donc rare de trouver des spermatocytes secondaires sur les coupes histologiques. La division des chromatides d'un spermatocyte secondaire donne naissance à deux spermatides haploïdes qui ne possèdent plus que la moitié du contenu en ADN.

Les spermatides sont avec les spermatozoïdes les plus petites cellules de l'épithélium germinal. Ils sont activement transformés en spermatozoïdes au cours d'un processus de plusieurs semaines (nommé spermiogenèse ou spermiohistogenèse) dans les cellules de Sertoli (16).

3.4- Spermio(histo)genèse et structure des spermatozoïdes :

La différenciation des spermatides en spermatozoïdes est appelée spermiogenèse (environ 24 jours). Elle correspond à la dernière partie de la spermatogenèse et comprend les étapes successives suivantes qui peuvent se dérouler de manière synchrone:

- Condensation du noyau: compaction et réduction du noyau, condensation du contenu du noyau à un volume minimal.

- Formation de l'acrosome: formation d'un capuchon céphalique (acrosome) contenant des enzymes qui jouent un rôle important dans la pénétration de la zone pellucide de l'ovocyte.
- Formation du flagelle: formation de la queue du spermatozoïde.
- Réduction cytoplasmique: rejet de tous composants cellulaires inutiles du cytoplasme.

Les spermatides sont les plus petites cellules de l'épithélium germinale. Ils se trouvent à proximité de la lumière du tube séminifère (16).

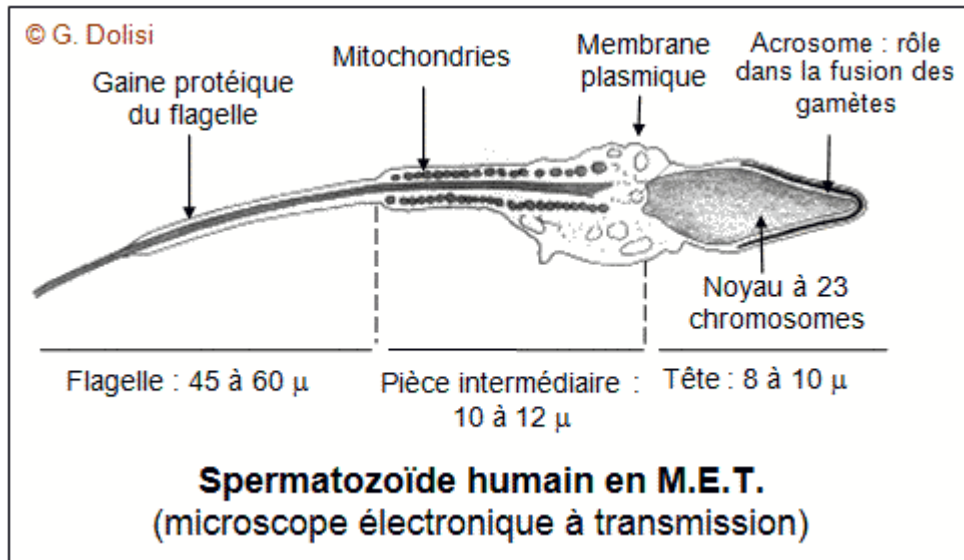


Figure 7. Structure d'un spermatozoïde humain, <http://www.embryology.ch>

Ces différentes étapes de restructuration sont détaillées comme suit :

➔ **Condensation du noyau :**

Le noyau devient de plus en plus petit, se condense et adopte sa forme typiquement aplatie. Vu d'en haut le noyau est ovale, de profil il est piriforme. Il est coiffé à sa partie antérieure par l'acrosome. Le noyau et l'acrosome forment la tête du spermatozoïde qui est relié à la queue par le col.

➔ **Formation de l'acrosome :**

La spermatide encore au contact de la cellule de Sertoli change de polarité. L'appareil de Golgi se déplace du côté du noyau de la spermatide proche de la cellule de Sertoli, alors que les centrioles migrent en direction opposée, c'est-à-dire vers la lumière du tube séminifère.

A l'intérieur de l'appareil de Golgi se forment des granules qui confluent pour former une grande structure qui se plaque sur le noyau, recouvrant ce dernier comme un capuchon sur sa plus grande partie. Cet acrosome correspond fonctionnellement à un lysosome et contient de ce fait des enzymes lysosomiales (entre autre, des hyaluronidases).

→ Formation du flagelle :

Il se développe à partir des deux centrioles, petites structures de forme cylindrique perpendiculaires l'une à l'autre, qui se trouvent d'abord à proximité de l'appareil de Golgi. La future structure axonémale croît à partir de l'un des centrioles (distal). Celle-ci est constituée de 9 doublets de microtubules périphériques et d'une paire de microtubules centrale. Suite à la rotation susmentionnée du noyau et de la vésicule acrosomiale, l'ébauche initiale du flagelle se situe au cours du développement au pôle opposé à l'acrosome.

Le flagelle à terme comporte quatre parties:

- Le **col** qui contient entre autres les deux centrioles (proximal et distal).
- La **pièce intermédiaire** est constituée d'une gaine de mitochondries regroupées en forme d'anneau autour de l'axonème, produisant l'énergie pour les mouvements du flagelle.
- La **pièce principale** comporte une gaine de fibres denses externes autour de l'axonème.
- La **pièce terminale** ne contient plus que les microtubules (9+2) de l'axonème.

Le spermatozoïde mature mesure environ 60 µm de long et est totalement enveloppé par la membrane plasmique.

→ Réduction cytoplasmique :

Le cytoplasme inutile des spermatides est éliminé pour constituer un corps résiduel et phagocyté par les cellules de Sertoli ou expulsé dans la lumière du tube. Il arrive qu'un résidu cytoplasmique reste accroché au col ou à la pièce intermédiaire de manière transitoire.

La spermatogenèse est soumise à des variations individuelles considérables, influencées en partie des facteurs psychiques. Environ 100 millions de spermatozoïdes sont produits par jour. En moyenne 50-200 millions de spermatozoïdes sont libérés par éjaculation (norme OMS > 40 millions) (16).

3.5- Cellules interstitielles de Leydig et régulation hormonale :

Les cellules interstitielles de Leydig se situent dans le tissu conjonctif lâche des espaces intertubulaires. Ce sont des cellules endocrines qui sécrètent surtout l'hormone sexuelle mâle, la testostérone, qui diffuse dans le sang ainsi que dans le voisinage immédiat. Cette hormone est responsable (avec les hormones corticosurrénales) du déclenchement de la puberté, ainsi

que de la maturation des spermatozoïdes. Les cellules interstitielles de Leydig acquièrent durant la puberté et sous l'influence de la LH hypophysaire (hormone lutéinisante) une « seconde jeunesse » (« La première jeunesse » des cellules interstitielles de Leydig se situant au moment du développement embryonnaire des testicules).

La production de testostérone est commandée par la LH hypophysaire (hormone lutéinisante). Il existe un mécanisme de rétrocontrôle négatif incluant l'hypothalamus. Le FSH hypophysaire agit sur les cellules de Sertoli en provoquant la synthèse dans ces dernières d'une protéine liant la testostérone (ABP = androgen binding protein). De cette façon, la testostérone peut être transportée par les cellules de Sertoli dans la zone luminale et y être concentrée. La testostérone est essentielle pour la spermatogénèse.

La testostérone est aussi transportée par le sang et la lymphe. Elle agit apparemment sur tous les tissus, en particulier sur le cerveau et sur les organes génitaux eux-mêmes (16).

Schéma bilan de la boucle de contrôle de l'activité testiculaire

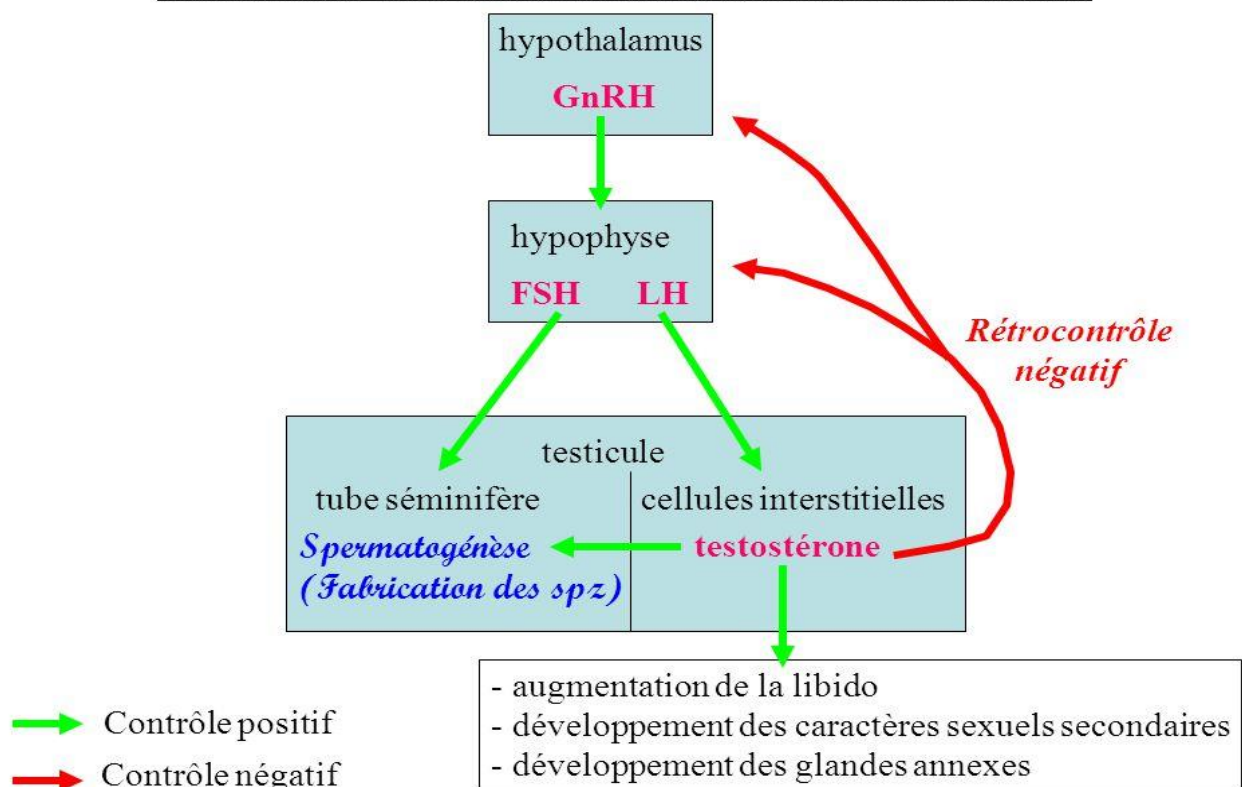


Figure 8. Boucle de régulation de l'activité testiculaire, <https://slideplayer.fr/>

3.6- Evolution des paramètres du sperme de 1980 à 2010 selon le manuel de laboratoire de l'OMS :

Le tableau ci-dessous illustre l'évolution des paramètres du sperme de 1980 à 2010.

Tableau 3: Evolution des paramètres du sperme (1980-2010), Ashok Agarwal, 2021

| | Manuel OMS 1 ^{ère} édition (1980) | Manuel OMS 2 ^{ème} édition (1987) | Manuel OMS 3 ^{ème} édition (1992) | Manuel OMS 4 ^{ème} édition (1999) | Manuel OMS 5 ^{ème} édition (2010) |
|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| Volume spermatique | Non défini | ≥2,0 mL | ≥2,0 mL | ≥2,0 mL | ≥1,5 mL |
| Concentration spermatique | 20–200× 10 ⁶ /mL | ≥20× 10 ⁶ /mL | ≥20× 10 ⁶ /mL | ≥20× 10 ⁶ /mL | ≥15 × 10 ⁶ /mL |
| Numération du spermogramme | ≥40× 10 ⁶ /mL | ≥40× 10 ⁶ /mL | ≥40× 10 ⁶ /mL | ≥40× 10 ⁶ /mL | ≥39× 10 ⁶ /mL |
| Mobilité spermatique (% progressive) | ≥60% | ≥50% | ≥50% | ≥50% | ≥32% |
| Vitalité spermatique (%) | Non défini | ≥50% | ≥75% | ≥75% | ≥58% |
| Morphologie spermatique (% normal) | ≥80,5% | ≥50% | ≥30% | ≥15% | ≥4% |

On constate une diminution globale de ces paramètres au cours du temps. La spermatogenèse est impacté non seulement par la pollution environnementale, mais aussi par divers facteurs omniprésents dans notre mode de vie. (46)

4- L'infertilité masculine :

4.1- Pour comprendre l'infertilité:

4.1.1- Définitions :

- La fertilité est la capacité de procréer.
- La fécondité est l'état d'avoir eu un ou plusieurs événements reproductifs, notamment naissance(s) d'enfant(s).
- La fécondabilité est la probabilité de concevoir lors d'un cycle d'exposition à la grossesse.
- L'infertilité est la perte de la capacité de procréer (concept d'aptitude).

- L'infécondité est l'incapacité d'un couple sexuellement actif sans contraception d'obtenir une grossesse en un an (concept de résultat).

L'infécondité peut être primaire (jamais de grossesse préalable) ou secondaire (déjà une ou plusieurs grossesses antérieures à la consultation).

- La stérilité est l'impossibilité définitive de procréer (17).

4.1.2- Epidémiologie:

La fécondation résulte d'un processus complexe qui fait intervenir de très nombreux facteurs : chaque étape du déterminisme sexuel, de la gamétogenèse et de la fécondation fait intervenir d'innombrables mécanismes finement orchestrés. Il suffit que l'un d'eux soit altéré chez la femme ou chez l'homme pour entraîner une infertilité dans un couple.

De manière générale, pour un couple fertile âgé de 25 ans, la probabilité mensuelle d'obtenir naturellement une grossesse (fécondabilité) est de 25 %. De ce fait, le délai nécessaire pour concevoir qui correspond à 1/ fécondabilité est de 4 mois dans cette population. D'après les données de l'Enquête nationale périnatale (ENP) et de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff), après un an de tentatives sans contraception, 20% des couples restent sans enfant.

Il faut avoir en tête que la fertilité baisse avec l'âge :

- Chez la femme : le risque de ne pas parvenir à avoir un enfant (sans aide médicale) augmente au fur et à mesure de l'avancée en âge. À 25 ans, il est de l'ordre de 5 %. Il atteint 10 % à 30 ans, 20 % à 35 ans et 50 % à 40 ans.
- L'âge paternel est également associé à une diminution de la fertilité spontanée, mais il n'y a cependant pas de seuil précis concernant l'âge du père.

Un couple sur sept consultera au cours de sa vie pour des difficultés à concevoir, et un couple sur dix suivra un traitement pour remédier à son infécondité (soit environ 60 000 nouveaux cas/an).

On estime que 20 % des infécondités de couple sont d'origine masculine stricte, 20% d'origine féminine stricte et 40 % d'origine mixtes. Par conséquent, chacun des partenaires du couple présentant une infécondité doit être exploré cliniquement (avec interrogatoire complet et examen clinique) et bénéficier d'un bilan complémentaire.

En revanche, dans 10 à 25% des cas, elle est non attribuable à un défaut spécifique d'un des deux sexes : aucune origine n'est retrouvée après un examen clinique des deux partenaires, un bilan hormonal de la femme, l'évaluation de la perméabilité de ses trompes et un spermogramme de son partenaire.

D'une manière générale, l'évaluation du partenaire masculin est indispensable dans la démarche étiologique et thérapeutique du couple ayant une infécondité, et chez l'homme ayant un facteur de risque d'hypofertilité.

Certaines données suggèrent par ailleurs une baisse de la qualité du sperme dans certaines régions du monde au cours des 50 dernières années. Toutefois, cette tendance n'est pas vérifiée partout et son impact sur la fertilité est très discuté.

Son évaluation doit suivre une démarche systématique et structurée dont nous allons rappeler les étapes initiales (bilan initial de l'homme infertile) (17) (19).



Figure 9. L'infertilité en quelques chiffres, <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>

4.2- Exploration clinique de l'homme infertile :

4.2.1- Interrogatoire :

Il est nécessaire d'interroger l'homme sur :

- Son histoire reproductive et sexuelle :
 - La fécondité antérieure du couple et des deux partenaires, durée de l'infécondité et caractère primaire ou secondaire de l'infécondité.
 - L'histoire sexuelle, incluant les infections sexuellement
- Ses antécédents personnels :

- Cryptorchidie et autres pathologies du développement.
 - Les pathologies chroniques.
 - Les chirurgies inguinales ou scrotales (cryptorchidie, orchidectomie, hydrocèle, biopsie testiculaire, orchidopexie pour torsion du cordon spermatique, hernie inguinale).
 - Le traumatisme sévère du bassin, des organes génitaux externes, ou du périnée.
 - Les infections urogénitales (orchépididymites dans un contexte d'IST, orchite ourlienne, urétrite, prostatite, infections urinaires, tuberculose génitale).
 - L'âge des 2 partenaires.
- Ses habitudes de vie et facteurs de risque professionnels :
 - La consommation tabagique et de cannabis : ces 2 substances entraînent une diminution de la concentration, de la mobilité, et de la vitalité des spermatozoïdes, du pourcentage de formes normales, de la capacité de fécondation du spermatozoïde et une diminution significative des chances de succès en AMP. Les autres substances stupéfiantes peuvent également avoir un effet néfaste.
 - La consommation de boissons alcoolisées : en quantifiant la consommation (nombre de verre par jour) et en précisant son mode (occasionnel ou régulier).
 - L'exposition (professionnelle ou non) à des facteurs potentiellement délétères pour la spermatogenèse (chaleur, exposition aux perturbateurs endocriniens, consommation de stéroïdes anabolisants, radiations ionisantes, stress).
- Ses antécédents familiaux :
 - Une enquête familiale avec constitution éventuellement de l'arbre généalogique.
 - Une recherche chez les apparentés d'hypofertilité, de cryptorchidie et cancer du testicule, de pathologies génétiques (mucoviscidose) et de consanguinité.

- Ses traitements :
 - Ceux pouvant avoir potentiellement un impact direct ou indirect sur la spermatogenèse ou perturber l'axe gonadotrope ou interférer avec les réactions sexuelles. Devant tout traitement, il convient de vérifier les effets indésirables, et se référer au site du CRAT.

Une attention particulière sera accordée aux traitements suivants :

 - Chimiothérapie et radiothérapie.
 - Psychotropes et anticonvulsivants.
 - Stéroïdes.
 - Alpha-bloquants, inhibiteurs de la 5 alpha-réductase.
- La recherche de symptômes :
 - On recherchera systématiquement les symptômes présents ou passés suivants :
 - Douleurs au niveau de l'appareil uro-génital orientant le plus souvent vers une origine infectieuse ou une varicocèle.
 - Signes digestifs ou respiratoires pouvant orienter vers une mucoviscidose.
 - Dysfonctions sexuelles (troubles du désir, de l'érection, de l'éjaculation...).

4.2.2- Examen physique :

Tout homme infertile ou ayant un facteur de risque d'infertilité masculine doit faire l'objet d'un examen clinique avant toute décision thérapeutique (médicament, chirurgie, AMP).

L'examen clinique doit comporter :

- Un examen général avec évaluation des caractères sexuels secondaires (morphotype, pilosité, taille, distribution des graisses, index de masse corporelle).
- Un examen mammaire à la recherche d'une gynécomastie.
- Un examen du pénis, avec localisation du méat urétral (hypospadias).
- Un examen bilatéral et comparatif des testicules, épидидymes et canaux déférents.
- La palpation des testicules : mensuration, estimation de la consistance et recherche systématique d'un nodule testiculaire.
- La présence et la consistance des déférents et épидидymes (recherche des signes obstructifs de la voie génitale). Le diagnostic d'absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) est suspecté par l'examen physique et établi par l'échographie scrotale + pelvienne.
- La recherche d'une varicocèle clinique réalisée en position debout, et en manœuvre de Valsalva. Il est important de donner le grade de la varicocèle de chaque côté (classification en grade des varicocèles dans le tableau ci-dessous).

Tableau 4: Classification des varicocèles, <https://www.urofrance.org/wp-content/uploads/2021/11/Item-38-Infertilite.pdf>

| Grade | Critères |
|-------|--|
| 1 | Palpable seulement en manœuvre de Valsalva |
| 2 | Palpable au repos, mais non visible |
| 3 | Visible et palpable au repos |

- Le toucher rectal n'est pas systématique. Il est recommandé en cas d'antécédent infectieux, d'hypospermie, d'anomalie du plasma séminal, de suspicion de déficit androgénique, ou si l'âge du patient justifie la recherche d'un cancer de la prostate (17).

4.3- Spermogramme :

La réalisation d'un spermogramme est systématique chez tout homme ayant un questionnaire vis-à-vis de sa fertilité. Le recueil a lieu par masturbation au laboratoire (et non au domicile), après 2 à 7 jours d'abstinence sexuelle.

Les paramètres spermatiques évalués sont :

- Des paramètres macroscopiques du plasma séminal : volume, pH, viscosité.
- Des paramètres microscopiques : la concentration et la numération totale des spermatozoïdes dans l'éjaculat, la mobilité, la vitalité et la morphologie des spermatozoïdes.

Si tous les paramètres du spermogramme sont dans les limites de la normale, un seul spermogramme est suffisant. En cas d'anomalie au premier spermogramme, il est nécessaire de contrôler les conditions d'examen et de réaliser un deuxième spermogramme (au mieux à 3 mois d'intervalle).

La 5e édition du manuel de laboratoire pour l'examen du sperme humain de l'organisation mondiale pour la santé (OMS 2010) a publié des valeurs de références des paramètres du spermogramme et la nomenclature des anomalies du spermogramme :

*Tableau 5: Valeurs de références des paramètres du spermogramme,
<https://www.urofrance.org/wp-content/uploads/2021/11/Item-38-Infertilite.pdf>*

| Paramètres spermatiques | Valeurs seuils |
|---|-----------------------|
| Délai d'abstinence | 2-7 jours |
| Volume éjaculé | >1,5 ml |
| PH | >7,2 |
| Concentration spermatique | >15 millions/ml |
| Numération par éjaculat | >39 millions/éjaculat |
| Mobilité progressive des spermatozoïdes | >32 % |
| Mobilité totale des spermatozoïdes | >40% |
| Vitalité | >58% |
| Pourcentage de formes normales : | |
| Critères stricts | >4% |
| Classification de David | >23% |
| Concentration en leucocytes | <1 million |

Tableau 6: Nomenclature des anomalies du spermogramme, <https://www.urofrance.org/wp-content/uploads/2021/11/Item-38-Infertilite.pdf>

| | |
|-------------------------------------|---|
| Aspermie | Absence de sperme |
| Hypospermie | Volume de sperme diminué |
| Azoospermie | Absence de spermatozoïdes à l'état frais et dans le culot après centrifugation |
| Cryptospermie | Absence de spermatozoïdes à l'état frais mais présence de spermatozoïdes dans le culot après centrifugation |
| Oligospermie | < 15 millions/ml |
| Asthénospermie | Mobilité progressive < 32 % |
| Nécrospermie | Vitalité <58% |
| Tératospermie : | |
| Classification des critères stricts | <4% de formes normales |
| Classification de David modifiée | <23% de formes normales |
| Leucospermie | > 1 million de leucocytes/ml |

De manière plus détaillée, l'azoospermie est définie par une absence totale de spermatozoïdes dans le sperme sur 2 examens successifs (idéalement à au moins 3 mois d'intervalle) avec recherche des spermatozoïdes dans le culot de centrifugation à 3000 g pendant 15 minutes.

Les principales autres anomalies du spermogramme sont :

- Hypospermie : volume éjaculé < 1,5ml.
- Oligospermie : nombre de spermatozoïdes < 15 millions/ml ou < 39 millions par éjaculat.
- Asthénospermie : <32% de spermatozoïdes mobiles progressifs.
- Nécrospermie : < 58% de spermatozoïdes vivants.
- Tératospermie : < 4% de spermatozoïdes de morphologie normale (classification de Kruger).
- Leucospermie : nombre de PNN > 1 million/ml.

Outre les anomalies du spermogramme, il se peut que le trouble vienne d'une anomalie d'émission du sperme alors que la durée de vie des spermatozoïdes est normale, on parle d'anéjaculation ou d'éjaculation rétrograde.

Ici, l'expulsion de sperme hors des voies sexuelles n'existe pas. Elle est empêchée par des facteurs organiques ou psychologiques.

Selon que l'anéjaculation est définitive ou temporaire et en fonction des résultats du spermogramme, différents traitements de PMA peuvent être proposés. Il s'agit notamment de :

- L'insémination artificielle (IA), préconisée en cas d'éjaculation rétrograde sans incidence sur la qualité des spermatozoïdes.
- La FIV (fécondation in vitro), préconisée en cas d'anéjaculation accompagnée d'oligoasthénospermie.
- La FIV-ICSI (avec injection d'un seul spermatozoïde à l'intérieur de l'ovocyte), proposée en cas d'anéjaculation accompagnée d'azoospermie.

Ce qu'il faut bien retenir, c'est que l'évaluation minimale complète de chaque homme infertile doit inclure un interrogatoire systématisé et un examen physique, et au moins deux spermogrammes en cas d'anomalies. Les résultats de ce premier bilan étant connus, le praticien pourra avoir recours à un complément d'examens à visée diagnostique, pronostique et/ou d'orientation thérapeutique (17) (18).

4.4- Autres tests de l'évaluation de l'homme infertile :

4.4.1- Echographie scrotale :

Il est recommandé chez tout homme infertile.

Il permet de :

- Rechercher un nodule testiculaire (cancer du testicule).
- Préciser le volume de chaque testicule (hypotrophie < 15 ml ; atrophie < 6 ml).
- Rechercher une pathologie obstructive ou une varicocèle.

4.4.2- Bilan hormonal :

L'évaluation minimale de l'homme infertile comporte un dosage sérique de la FSH (exploration du testicule exocrine) et de la testostérone totale (exploration du testicule endocrine).

Une élévation de la FSH témoigne d'une altération de la spermatogenèse, mais inversement le fait que la FSH soit dans les limites de la normale n'exclut pas une spermatogenèse altérée.

4.4.3- Autres examens :

Trois examens génétiques sont de pratique courante chez l'homme infertile :

- le caryotype.
- la recherche des microdélétions du chromosome Y.
- l'analyse des mutations du gène CFTR.

❖ Le caryotype :

Les anomalies chromosomiques sont présentes chez 7 % des hommes infertiles. Le syndrome de Klinefelter (XXY) représente environ 2/3 des anomalies chromosomiques observées chez l'homme infertile (surtout en cas d'azoospermie).

Les indications de prescription d'un caryotype dans le cadre de l'exploration de l'homme infertile sont :

- Une azoospermie non obstructive (17 % d'anomalies du caryotype).
- Une oligospermie inférieure à 10 millions de spz/ml (incidence 10 fois plus élevée que la population générale, soit 10% si la numération de spermatozoïdes est < 5 millions/ml, et 4 % entre 5-10 millions/ml).
- En cas d'histoire familiale d'avortement à répétition, de malformations, de retards mentaux, un caryotype devrait être réalisé quelle que soit la concentration de spermatozoïdes, voire en cas d'infertilité inexplicée.

❖ Les microdélétions du chromosome Y :

Les microdélétions du chromosome Y sont retrouvées chez environ 2% des hommes avec une azoospermie. Elles doivent être recherchées en cas d'azoospermie sécrétoire et d'oligospermie sévère (< 1 M/ml).

❖ Les mutations du gène CFTR (ou ABCC7) :

La recherche de mutations du gène CFTR doit être proposée chez les hommes ayant une absence bilatérale des canaux déférents (ABCD) et/ou des symptômes de mucoviscidose.

Si une mutation est découverte chez l'homme, la recherche doit également être demandée chez la partenaire. Un conseil génétique doit être proposé chaque fois qu'une anomalie génétique est détectée ou suspectée chez l'homme ou sa partenaire (17).

4.5- Principaux tableaux clinico-biologiques d'infertilité masculine :

4.5.1- Azoospermies obstructives (excrétoires) :

L'azoospermie obstructive est la conséquence d'un obstacle bilatéral chez un homme ayant par ailleurs une spermatogenèse normale.

La présentation clinique associe : des volumes testiculaires normaux, un taux de FSH normal, souvent une dilatation épидидymaire bilatérale, des anomalies (absence, nodule, dilatation) au niveau des voies séminales.

L'examen clinique + l'échographie précisent le site de l'obstruction.

Les principales étiologies sont :

- L'absence bilatérale des canaux déférents et des vésicules séminales : elle doit faire rechercher systématiquement une mutation du gène CFTR.

- L'obstruction bilatérale des voies séminales (épididymes, canaux déférents ou canaux éjaculateurs) : Les causes peuvent être infectieuses, chirurgicales ou (rarement) traumatiques.

4.5.2- Azoospermies non obstructives (sécrétoires) :

Elles sont définies par une atteinte de la production de spermatozoïdes par les testicules. La suite des investigations dépend du taux de FSH :

- Si le taux de FSH est effondré, il faut suspecter un hypogonadisme hypogonadotrope (lié à une atteinte hypothalamique ou hypophysaire) avec azoospermie sécrétoire d'origine centrale. Il s'agit d'une pathologie rare. Les signes cliniques d'hypogonadisme sont au premier plan et les patients consultent plus souvent pour un retard de puberté ou des dysfonctions sexuelles que pour infertilité. Les principales étiologies sont le syndrome Kallmann de Morsier ou les tumeurs hypophysaires.
- Si le taux de FSH est élevé, il faut suspecter une origine testiculaire (azoospermie sécrétoire périphérique). Il s'agit d'une pathologie fréquente (environ 60 % des cas d'azoospermie). Il est fondamental de rechercher tous les antécédents du patient (notamment de cryptorchidie, d'orchite, de cancer). L'examen doit rechercher une tumeur testiculaire, une atrophie testiculaire et une varicocèle. Un caryotype à la recherche notamment d'un syndrome de Klinefelter (47 XXY) et une recherche des microdélétions du chromosome Y doivent être réalisés.

4.5.3- Oligo-asthéo-tératospermies (OATS) :

Ce groupe est de loin le plus fréquemment rencontré chez l'homme consultant pour infécondité de couple. Il s'agit d'un groupe assez hétérogène associant des anomalies quantitatives et qualitatives (diminution de la mobilité et/ou de la vitalité et/ou du pourcentage de formes normales des spermatozoïdes).

Les principales étiologies à rechercher en cas d'OATS ou d'azoospermie sécrétoire:

- Varicocèle.
- Infectieuses.
- Cryptorchidie (croissance de 2,6% par an en France).
- Mode de vie (tabac, cannabis).
- Profession (foyers de chaleur important, contact avec les pesticides (dibromochloropropane), les solvants (éthers de glycol), les métaux lourds (plomb), les toxiques).
- Génétiques (anomalies du caryotype ou microdeletion du chromosome Y AZFc).
- Idiopathiques (aucune cause n'est retrouvée dans environ 40 % des cas) ! (17) (19)

4.6- Facteurs de risque d'infertilité masculine :

- Facteurs congénitaux :

- Anorchie.
 - Absence congénitale de canal déférent.
 - Cryptorchidie.
 - Microdélétions du chromosome Y.
 - Anomalies chromosomiques ou génétiques :
 - Syndrome de Klinefelter et ses variantes (47,XXY ; mosaïcisme 46,XY/47,XXY).
 - Syndrome de Kallmann.
 - Translocation robertsonienne.
 - Syndrome d'insensibilité légère aux androgènes.
 - Endocrinopathie génétique.
 - Obstruction congénitale.
- Facteurs acquis :
 - Varicocèle.
 - Traumatisme testiculaire.
 - Torsion testiculaire.
 - Tumeurs des cellules germinales.
 - Hypogonadisme hypogonadotrope acquis.
 - Infections urogénitales récurrentes (prostatite, prostatovésiculite).
 - Affections post-inflammatoires (épididymite, oreillons, orchite).
 - Obstruction des voies urogénitales.
 - Facteurs exogènes (par exemple, chimiothérapie, médicaments, radiations, chaleur).
 - Maladies systémiques (cirrhose du foie, insuffisance rénale).
 - Anticorps anti-spermatozoïdes.
 - Chirurgies pouvant comporter une vascularisation du testicule.
 - Dysfonctionnement sexuel (dysfonctionnement érectile ou éjaculatoire).
 - Facteurs de risque idiopathiques :
 - le tabagisme.
 - l'alcool.
 - Drogues récréatives.
 - Obésité.
 - Stress psychologique.
 - Âge avancé du père.
 - Facteurs alimentaires.
 - Exposition environnementale ou professionnelle à des toxines. (46) (47)

5- Effets de la pollution atmosphérique sur la spermatogénèse : donnée de la littérature :

Il existe diverses particules de tailles et de compositions chimiques variées présents au sein de notre atmosphère.

On peut citer comme exemple les particules en suspension PM10, les particules fines PM2,5, l'ozone, le dioxyde d'azote, les oxydes d'azote, le dioxyde de soufre, le monoxyde de carbone, les composés organiques volatils (tels que les hydrocarbures, les solvants, le méthane et le benzène), le plomb et autres métaux toxiques, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les dioxines, les pesticides et les pollens.

Leurs origines sont diverses et peuvent aussi bien provenir de l'agriculture, des déchets que nous produisons, que des industries, des résidences et des moyens de transport que nous utilisons.

Selon les conditions d'expositions, ils provoquent des effets divers sur notre santé (pathologies respiratoires, troubles cardio-vasculaires, perturbation du système nerveux central et des organes sensoriels, des effets cancérigènes et mutagènes, des troubles de la reproduction, ...). (20) (21)

En effet, la pollution de l'air ambiant a des effets néfastes sur la santé humaine et la reproduction. Un certain nombre d'études ont suggéré une association significative entre la pollution de l'air ambiant et la fécondité humaine (la plupart des études se concentrant sur des données transversales provenant de la population masculine générale avec des échantillons de sperme uniques). (22) (23)

Une étude rétrospective a montré qu'une exposition aux polluants atmosphériques (et en particulier aux PM_{2,5}) pendant la phase précoce de la spermatogénèse, augmentait la probabilité d'avoir une proportion inférieure à 30% de têtes normales de spermatozoïde <30 % (OR = 1,52 ; 95% IC: 1.04-2.32). De même, elle augmente, durant la phase tardive cette fois-ci, la probabilité d'avoir une concentration en spermatozoïdes < 15 millions/ml (OR = 0.35 ; 95% IC: 0.10-0.74). (24)

Une étude observationnelle rétrospective en Chine a montré, durant les derniers stades de la spermatogénèse, une association faible mais positive entre l'exposition aux PM_{2,5}, PM10, O₃ et NO₂ et la qualité du sperme, en particulier la motilité des spermatozoïdes. (25)

Une autre étude longitudinal menée entre 2013 et 2018 en Chine a recueilli les données de 686 hommes (sans antécédent particulier et en bonne santé) et 4841 échantillons de sperme afin d'étudier l'association entre les polluants atmosphériques et les paramètres de qualité du sperme. Il en ressort un effet négatif des PM10, PM_{2,5} et surtout du CO (monoxyde de carbone) sur la concentration de sperme et la mobilité des spermatozoïdes progressifs (a+b). En d'autres termes, cette étude montre que l'exposition à long terme (environ 90 jours) à la pollution de l'air ambiant peut avoir un impact négatif sur la qualité du sperme. (26)

En 2020, Zhou et ses associés ont mené une étude plus vaste sur la qualité du sperme, le nombre de copies de l'ADN mitochondrial des spermatozoïdes, la longueur des télomères des spermatozoïdes et les cellules spermatogènes séminales. Ils ont pu constater que le CO, les PM10 et les PM2,5 étaient associés à une diminution du nombre, de la motilité et la morphologie des spermatozoïdes à différents stades de la spermatogenèse. En outre, le CO et les PM2,5 influent sur la longueur des télomères des spermatozoïdes. Les résultats indiquent que les polluants atmosphériques agissent aussi bien durant la spermatogenèse mais également ultérieurement à celle-ci. (27)

En Pologne, l'étude des caractéristiques spermatiques de 13148 hommes venu pour la première fois en centre pour infertilité et soumis à des polluants atmosphériques a montré que l'ozone contribue à la diminution du pourcentage de spermatozoïdes présentant une morphologie normale. Les PM10 ont augmenté de $0,65\mu\text{g}/\text{m}^3$ par an entre 2000 et 2015 et ont contribué à ces anomalies spermatiques. Plusieurs facteurs de confusion ont été mis en évidence et doivent être mentionnés dont l'âge des hommes qui diminue le pourcentage de spermatozoïdes viables dans le sperme au fur et à mesure qu'il augmente. (28)

Une autre étude polonaise multicentrique a révélé une association significative entre l'exposition aux PM2,5 et la disomie des chromosomes sexuels, disomie 21. En revanche, l'exposition à l'ozone, au CO, au SO2 et au NOx ne semble pas avoir d'incidence sur l'aneuploïdie des spermatozoïdes. (29)

Une étude italienne, réalisée sur 6 ans entre 2010 et 2016 sur 5131 hommes, s'est intéressé à l'impact du changement saisonnier sur les paramètres spermatiques. Les températures extrêmes, minimales et maximales, impactent le nombre total de spermatozoïdes, la motilité non progressive et les formes typiques normales jusqu'à 60 jours avant la collecte de sperme. Le nombre total de spermatozoïde est plus faible lors des saisons estivales et automnales et est inversement proportionnel à la durée du jour. (30)

De nombreuses autres études épidémiologiques à l'échelle humaine (31) (32) (23) montrent l'impact des polluants atmosphériques sur la gamétogenèse masculine. Ils détériorent la qualité et la quantité des spermatozoïdes sans compter la réduction significative des gamètes mâles porteurs de chromosomes X/Y dû à ces premiers.

6- Effets des particules nanométriques sur la spermatogenèse : donnée de la littérature :

De nos jours, il n'a pas été retrouvé d'études épidémiologiques qui ont montré les effets des particules nanométriques sur la fertilité humaine.

Une revue de la littérature sur des études in vitro/in vivo a montré que certaines nanoparticules sont capables de traverser la barrière hémato-testiculaire ou placentaire, et leur pénétration dépend de leur caractéristiques physico-chimiques (composition, taille, forme, revêtement de surface). Les effets physiologiques indésirables au niveau de la fertilité ou de l'embryogenèse,

la distribution et le métabolisme de ces nanoparticules sont étroitement liés à leurs caractéristiques. (41)

Les MONP (metal oxide nanoparticle) altéreraient également la spermatogenèse. Ils traversent la barrière hémato-testiculaire et s'accumulent dans les testicules où une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène se crée, entraînant un stress oxydatif, des dommages ultérieurs aux protéines, puis aux membranes cellulaires et à l'ADN des spermatozoïdes. (44)

Face au manque de données épidémiologiques sur les particules ultra-fines et les caractéristiques spermatiques de l'homme, des études animales complètent nos connaissances.

Des études ont été réalisées chez des souris mâles exposées à des nanoparticules d'argent (34) (35) (36).

Il a été démontré que ces derniers induisent une cytotoxicité par la production de ROS (reactive oxygen species) et la production de cytokines pro-inflammatoires sur les cellules spermatogoniales de souris.

Dans ces études in vitro et in vivo, il est observé une accumulation d'autophagosomes et d'autolysosomes dans les cellules de Sertoli. Selon la concentration et la durée d'exposition aux nanoparticules, une apoptose, voire une nécrose, survient pendant la spermatogenèse des souris mâles, expliqué principalement par les dommages à l'ADN (ruptures de brins) que peuvent provoquer cette exposition.

Une étude montre l'association entre les nanoparticules d'or (5nm) et leur accumulation dans les testicules de souris mâles. Elles diminuent la production de testostérone dans les cellules de Leydig en régulant à la baisse l'expression de la 17alpha-hydroxylase. (37)

Une autre étude stipule que les nanocristaux de CdTe (Tellurure de Cadmium), utilisé dans de nombreuses applications à l'échelle humaine (détection infrarouge, cellules photovoltaïques...), sont absorbés de manière importante par les spermatozoïdes de souris lors d'études in vitro. Leur toxicité est concentration-dépendant :

- Légère toxicité lors d'une exposition >0,1 µg/ml.
- Toxicité sur la morphologie, la viabilité et les caractéristiques cinétiques après seulement 2h d'incubation à des concentrations >1 µg/ml.
- >10 µg/ml : une fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes est observée. (38)

D'autres études sur les souris ont pu être menées. C'est le cas des nanoparticules d'oxyde de zinc (ZnO) étudié in vitro sur les cellules de Leydig et Sertoli.

Le constat est semblable, à savoir une perte du potentiel membranaire mitochondriale associée à une production accrue de ROS, entraînant des lésions de l'ADN qui induisent l'apoptose de ces cellules. Cette cytotoxicité est temps et concentration-dépendante et impacte la spermatogenèse. (39)

Sur la même lignée d'étude, cette fois sur des drosophiles melanogaster, ceux-ci ont été exposés à une concentration de consommation humaine quotidienne de E171 (additif alimentaire constitué de dioxyde de titane) pendant 20 générations.

Les résultats montrent un changement de la dynamique normale de développement et de reproduction, une diminution de la fécondité, une génotoxicité accrue au fil des générations, l'apparition de phénotypes aberrants et des changements morphologiques du corps gras adulte.

II – Justification de l'étude :

La pollution atmosphérique est considérée comme le principal facteur de risque environnemental de l'incidence et de la progression de certaines pathologies. Parmi cette pollution, on retrouve des particules à l'état solide ou liquide en suspension dans un milieu gazeux. Ces particules sont constituées d'une gamme de particules de tailles hétérogènes et de composition chimique très variable : On parle de PM₁₀ ou PM_{2,5} (PM désigne en Anglais, *Particulate Matter*) qui correspondent respectivement aux particules de diamètre inférieur à 10 µm et 2,5 µm. De ce fait, les PM₁₀ contiennent des PM_{2,5} et des particules à l'échelle nanométrique dont la taille est inférieure à 100 nanomètres.

Ces particules nanométriques peuvent être produites intentionnellement par l'homme ou émises de manière non intentionnelle. Elles sont appelées usuellement nanoparticules lorsqu'elles sont fabriquées intentionnellement par l'homme et particules ultrafines (PUF) lorsqu'elles sont produites de façon non intentionnelle.

Elles se retrouvent dans l'air ambiant et se composent majoritairement de particules carbonées (carbone élémentaire et carbone organique) produites lors de la combustion incomplète de la matière, ainsi que des particules inorganiques (nitrates, poussières minérales, sulfates) formées essentiellement par réaction chimique dans l'atmosphère.

Ces 2 types de particules peuvent être retrouvés en milieu professionnel de manière non intentionnelle comme par exemple issues de la dégradation mécanique du carbone et thermique de la matière organique ou encore dérivées de la dégradation mécanique et thermique des métaux. Le milieu du travail est donc particulièrement exposé à ce genre de polluants.

Des études in vivo et in vitro animales ont été réalisées afin d'évaluer l'impact de ces particules sur la fertilité masculine. Selon le type de nanoparticule et en fonction du temps, elles semblent s'accumuler dans les testicules et diminuer la production de testostérone dans les cellules de Leydig de souris notamment. Elles induisent également une toxicité sur la morphologie, la viabilité et les caractéristiques cinétiques des spermatozoïdes selon la concentration. De même, ces nanoparticules provoquent des ruptures de brins d'ADN des spermatozoïdes à des concentrations un peu plus élevées.

Ceci s'explique par le fait que cette exposition peut induire un stress oxydatif et générer une production excessive de ROS (*'reactive oxygen species'* ou *'espèces oxygénées activées'*) qui

peuvent être toxiques pour l'organisme en entraînant des lésions au niveau des membranes cellulaires pouvant aller jusqu'à la mort cellulaire. Ce mécanisme est aussi retrouvé dans de nombreuses autres situations telles que les maladies fibrotiques et inflammatoires ou encore les maladies neurodégénératives.

Concernant les effets des expositions aux PUF sur les caractéristiques spermatisques, on retrouve essentiellement des études *in vitro/in vivo* chez l'humain dans la littérature scientifique. Des études réalisées sur la pollution atmosphérique montrent un effet néfaste des PM₁₀ et PM_{2,5} sur les différentes caractéristiques spermatisques (concentration de sperme, mobilité des spermatozoïdes progressives,...).

- Objectifs :

L'objectif de cette étude est d'étudier l'effet de l'exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines sur les caractéristiques spermatisques humaines chez les patients pris en charge au centre ARTEMIS, plateforme de prévention en santé environnementale dédiée à la reproduction du CHU de Bordeaux.

L'objectif principal est d'étudier l'effet de l'exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines sur la concentration spermatisque.

Les objectifs secondaires sont d'étudier l'effet de l'exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines sur la vitalité spermatisque et le nombre de formes typiques des spermatozoïdes.

III – Matériel et méthodes :

1- Population d'étude :

La population d'étude est celle du centre Artémis (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement) créée en 2016 au CHU de Bordeaux, en partenariat avec l'Agence régionale de santé Nouvelle Aquitaine, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et Santé publique France.

Ce centre a pour but d'évaluer les expositions environnementales et professionnelles des personnes présentant des troubles de la reproduction (troubles de la fertilité, pathologies de la grossesse, malformations congénitales) et leur proposer des mesures de prévention permettant de réduire l'exposition à ces facteurs de risque.

La population étudiée correspond à des hommes qui ont consulté au centre Artémis et ayant réalisé au moins un spermogramme au CHU de Bordeaux. Elle comprend des patients vus en consultation pour troubles de la fertilité entre le 16/02/2016 et le 01/09/2021.

Les critères d'inclusion dans le cadre de notre étude étaient :

- Être un homme présentant une infertilité ou autre trouble de la reproduction.

- Exercer un emploi au jour de la consultation, ou dans les 3 mois précédents la consultation.
- Avoir réalisé un ou plusieurs spermogrammes au moment de la consultation ou dans les 3 mois suivant la consultation dans le service de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux.

Les critères d'exclusion étaient :

- Être une femme.
- Ne pas avoir exercé d'emploi dans les trois mois avant la consultation ou au moment de la consultation.
- Avoir réalisé un spermogramme plus de 3 mois après la consultation.
- Avoir réalisé un spermogramme en dehors du CHU de Bordeaux.

2- Matrice et particules nanométriques non intentionnelles :

2.1- Généralités sur les matrices emploi-exposition:

Une matrice emploi-exposition fournit une estimation de l'exposition moyenne à une substance donnée pour tous les emplois définis par une profession et un secteur d'activité. Croisée avec l'historique des emplois, les matrices sont un outil d'évaluation facile à mettre en œuvre dans les études épidémiologiques.

Elles permettent par exemple d'estimer la prévalence de l'exposition, de mettre en évidence les populations à risque et d'analyser les relations entre exposition et maladie (45).

Pour renseigner les types de professions et secteurs d'activités, il existe des classifications officielles qui sont recommandées au niveau national et international.

- Classifications internationales : deux classifications sont principalement utilisées au niveau international, il s'agit de la « classification internationale type des professions » (CITP) de l'Organisation Internationale du Travail et de la « classification international type industries » (CITI) de l'Organisation des Nations Unies. La première version de la CITP a été adoptée en 1957, connues sous l'intitulé « CITP-58 ». Depuis, plusieurs mises à jour ont été effectuées en raison des évolutions dans le monde du travail qui ont donné lieu aux versions de 1966 (CIPT-68), de 1987 (CITP-88) et de 2007 (CITP-08).
- Classifications nationales : certains pays ont développé leurs propres classifications. En France, il existe la classification des « Professions et Catégories Socio-professionnelles » (PCS) pour caractériser les professions et la « Nomenclature des Activités Françaises » pour les secteurs d'activités. Depuis sa création, la version initiale de la NAF a été révisé à deux reprises (en 2003 et en 2008).

Une matrice est dite « exhaustive » si toutes les combinaisons des professions et des secteurs d'activités peuvent être évaluées et générer des paramètres d'exposition qui sont des estimateurs de l'exposition. Il existe trois paramètres semi-quantitatifs qui peuvent être générés :

- La probabilité d'exposition.
- La fréquence d'exposition.
- L'intensité d'exposition.

2.2- Matrice emplois-expositions aux particules ultrafines :

La matrice emploi-exposition MatPUF a été construite par deux hygiénistes industriels entre 2010 et 2014. La construction de celle-ci a été suivie par un panel multidisciplinaire de 23 experts (3 métrologues en aérosols, 3 chimistes, 8 hygiénistes industriels ou spécialistes de l'évaluation des risques, 7 médecins du travail et/ou toxicologues, et 2 épidémiologistes) qui, ensemble, possédaient les connaissances spécifiques nécessaires pour comprendre l'évaluation de l'exposition aux PUF (45).

Les principales étapes de sa réalisation sont :

- Recherche documentaire (au niveau de la littérature scientifique).
- Identification des processus de travail et des familles chimiques émettant des PNNI.
- Association des professions aux processus de travail identifiés.
- Évaluation de l'exposition aux PUF pour chaque association processus de travail-profession.
- Périodisation des expositions (prise en compte des variations d'exposition au cours du temps).

Les auteurs ont identifié 57 procédés de travail susceptibles d'émettre des PNNI lors de leur mise en œuvre, catégorisés en 9 grands groupes :

- Fragmentation de la matière première.
- Combustion.
- Mise en forme et façonnage.
- Usinage.
- Traitement de surface.
- Revêtement de surface.
- Assemblage (soudure/brasage) et découpage thermique.
- Moteurs.
- Autres activités.

Des familles chimiques ont été ensuite déterminées pour chacun des procédés de travail. Au final, 7 familles chimiques ont été validées :

- Les particules métalliques et oxydes métalliques provenant de la dégradation mécanique et thermique des métaux.
- Les particules minérales provenant de la dégradation mécanique et thermique des minéraux non métalliques.

- Les particules carbonées provenant de la dégradation mécanique du carbone et thermique de la matière organique.
- Les particules de bois, cellulose, végétal provenant de la dégradation mécanique du bois, cellulose et végétaux.
- Les polymères provenant de la dégradation mécanique et thermique des polymères (principalement les plastiques).
- Les Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP) particuliers provenant de la dégradation thermique de la matière organique.
- Les autres organiques comprenant des organiques alimentaires ou non alimentaire d'origine animale provenant de la dégradation mécanique de la matière organique alimentaire (ex : céréales) ou non alimentaire d'origine animale (ex : laine).

Afin de tenir compte des variations de l'exposition au cours du temps dues aux évolutions technologiques, la matrice MatPUF a pris en compte les périodes de début ou de fin d'utilisation de procédé de travail repéré.

MatPUF permet ainsi, à partir d'un emploi, de caractériser l'exposition professionnelle aux PNNI.

Elle comprend 1 072 541 lignes et 70 colonnes. En raison de peu de données de mesures disponibles, ainsi que de l'hétérogénéité des méthodes et métriques utilisées dans les études, l'intensité n'a pu être évaluée. Ainsi, pour chaque emploi, la matrice MatPUF a permis de définir une probabilité et une fréquence d'exposition comme paramètres d'exposition :

- La probabilité est définie comme la proportion d'individus occupant la profession susceptible d'être exposée aux PNNI lors de la mise en œuvre du procédé. Les auteurs ont catégorisé ce paramètre en trois classes d'exposition :
 - ➔ Exposition possible : qui concerne une ultra-minorité d'individus (>0-10%).
 - ➔ Exposition probable : qui concerne une minorité d'individus (>10-50%).
 - ➔ Exposition très probable : qui concerne une majorité d'individus (>50%).
- La fréquence est définie comme la proportion de temps durant laquelle les travailleurs sont exposés aux PNNI lors de la mise en œuvre du procédé (fréquence estimée sur une journée de travail de 8 heures). Les classes suivantes ont été déterminées :
 - ➔ Exposition sporadique : >0 – 5%.
 - ➔ Exposition occasionnelle : >5 – 30%.
 - ➔ Exposition fréquente : >30 – 70%.
 - ➔ Exposition permanente : >70%.

2.3- Croisement de données des patients d'Artémis et de la matrice MatPUF :

Au centre Artémis, deux nomenclatures ont été utilisées pour coder les professions des patients. Il s'agit de :

- ◆ La Classification Internationale Type des Professions - version de 2008 (CITP-08) éditée par le bureau international du travail à Genève.
- ◆ La Nomenclature des activités françaises - version 2008 (NAF2008) pour définir les secteurs d'activité.

La matrice MatPUF qui a été utilisée pour ce travail, a été construite avec la CITP68 et la NAF 2000.

Les versions de CITP et de NAF utilisées dans la matrice (CITP 1968 ; NAF2000) et au centre Artémis (CITP2008 ; NAF2008) n'étaient pas identiques. Il a fallu procéder à l'identification des codes qui ont changé entre les deux versions. Ensuite, un transcodage manuel des données des 167 patients d'Artémis a été effectué pour aboutir à une harmonisation avec les données de la matrice (NAF2008 → NAF2000 ; CITP2008 → CITP1968).

3- Données sélectionnées :

Dans le cadre de nos analyses, les données suivantes ont été prises en compte :

3.1-Données générales :

L'âge (4 groupes : <30ans ; 30ans-40ans ; 41ans-50ans et >50ans),
 l'IMC (4 groupes : Maigre (<18,5) ; Corpulence normale (18,5-25) ; Surpoids (26-30) et Obésité (>30)),
 le niveau d'étude (4 catégories : Sans diplôme ; CAP, BEP ; Baccalauréat et 2ème/3ème cycle/grandes écoles),
 le lieu de résidence (4 groupes : Commune densément peuplée (urbain) ; Commune de catégorie intermédiaire (urbain) ; Commune peu dense (rural) et Commune très peu dense (rural)),
 le tabac (fumeur actif ou non),
 l'alcool (3 groupes selon le score Audit-C : Abstinence (0) ; Occasionnelle (1-3) et Mésusage/Dépendance (4-12)),
 la consommation de cannabis durant la conception ou non
 et la consommation d'autres drogues durant la conception ou non.

Ces données ont été recueillies en amont des consultations au centre Artémis à partir d'auto-questionnaires remplis par les couples présentant une infertilité et lors des consultations réalisées par un ingénieur en environnement ou un interne en médecine.

Les données sont ensuite saisies et codées dans une base de données informatique.

Elles concernent l'environnement quotidien du patient (exposition au domicile/milieu de vie/habitude de vie personnelle) et l'environnement professionnel (exposition sur le lieu de travail).

3.2- Données d'exposition :

L'exposition professionnelle aux particules ultrafines, à partir de la matrice MatPUF, a été catégorisée selon la probabilité d'exposition, en 3 grands groupes :

- Non exposé aux PUF : Probabilité d'être exposé aux PUF = 0%.
- Exposition incertaine aux PUF : Probabilité d'être exposé aux PUF >0%-50%.
- Exposition très probable aux PUF : Probabilité d'être exposé aux PUF >50%-100%.

3.3- Données relatives aux spermogrammes :

Dans le cadre de cette étude, une requête a été faite auprès du laboratoire de biologie de la reproduction du CHU de Bordeaux pour récupérer les données relatives aux spermogrammes des hommes vus en consultation au centre ARTEMIS. Ces données sont saisies dans le logiciel FIVnat et ont été extraites dans un fichier excel par une biologiste de la reproduction.

Un spermogramme était sélectionné par patient selon les critères d'inclusion.

Les données retenues des spermogrammes sont :

- Nombre de jour d'abstinence (j)
- Volume spermatique (ml)
- Numération du spermogramme (million par ml)
- Valeur du PH
- Mobilité des spz de type A (%)
- Mobilité des spz de type B (%)
- Mobilité des spz de type C (%)
- Immobile (%)
- Vitalité (%)
- Nombre de formes typiques (%)
- Index d'anomalies multiples

Pour la concentration spermatique, la concentration spermatique est définie comme normale pour une concentration supérieure à 16 millions/ml selon les normes OMS.

Concernant la vitalité des spermatozoïdes, elle est définie comme normale pour une vitalité supérieure à 54% selon les normes OMS.

Par rapport au nombre de formes typiques des spermatozoïdes, ce nombre est défini comme normal pour une valeur supérieure à 23% selon les normes OMS.

Les autres valeurs de références sont disponibles en annexes.

4- Analyses statistiques :

Des analyses univariées descriptives ont été menées vis-à-vis des participants afin de déterminer les variables d'ajustement. Ces derniers ont ensuite été pris en compte pour des analyses multivariées.

Les tests de Fisher et du Khi-deux ont été utilisés pour ces analyses.

Concernant les analyses multivariées, des analyses de régression logistique ont été réalisées en prenant en compte les variables d'ajustement, elles ont permis de tester l'association entre l'exposition professionnelle aux particules ultra-fines (non exposé, exposition incertaine et exposition très probable) et les caractéristiques spermatiques des hommes (numération du spermogramme, vitalité et nombre de formes typiques des spermatozoïdes) par des estimations des rapports de cotes (Odds ratio ou OR) et intervalles de confiance à 95%.

IV - Résultats :

1- Description de la population d'étude :

Au total, 167 participants ont été inclus dans cette étude. La moyenne d'âge est de 35 ans. 88% (N=147) sont âgés entre 30 et 50 ans. La moitié des hommes ont une corpulence normale, le reste oscille entre surpoids et obésité.

Le niveau d'éducation des participants est pour 23,9% (N=37) un niveau CAP, BEP ; 45,8% (N=71) un baccalauréat +2 ou +3 ans et 19,4% (N=30) ont suivi le 2^{ème} ou 3^{ème} cycle des études supérieures.

A propos du lieu de résidence, près de la moitié des hommes (43%) (N=71) résident en milieu rural (commune peu dense).

Concernant la consommation tabagique, 1/3 sont fumeurs actifs (32,7%) (N=54). Par rapport à l'alcool, la plupart en consomme occasionnellement N=68 (42%) ou alors de manière plus régulière N=73 (45,1%). Enfin, la quasi-totalité des hommes ne consomme pas de cannabis N=159 (95,2%) et aucun ne déclare utiliser d'autres drogues.

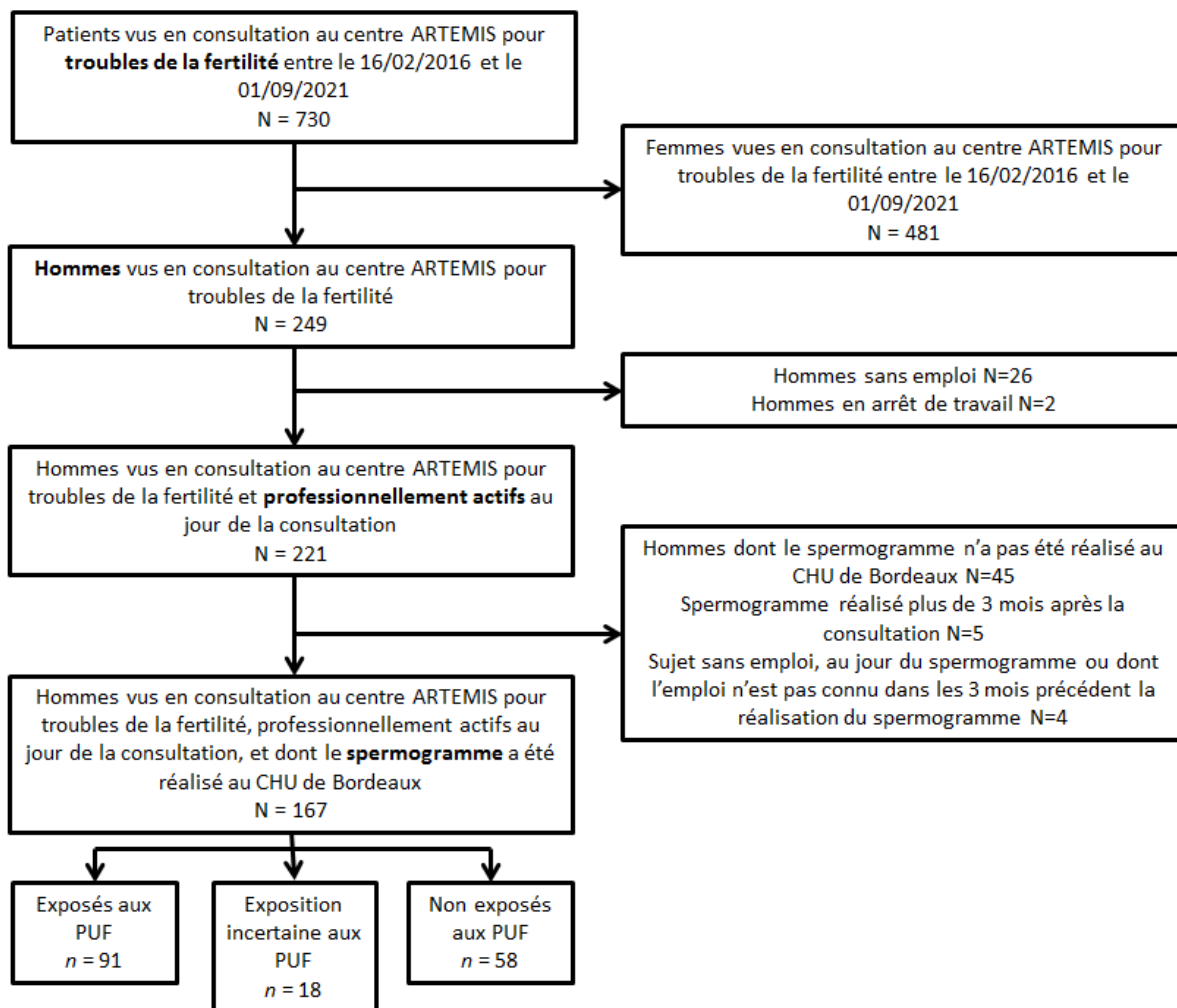


Figure 10. Mise en place de la population d'étude, Marie.T (centre Artémis)

Tableau 7: Description de la population d'étude à l'inclusion

| | Total (n=167) | |
|---|----------------------|------|
| | Nombre | % |
| <u>Catégories socio-démographiques</u> | | |
| Age | | |
| <30ans | 14 | 8,4 |
| 30ans-40ans | 97 | 58,1 |
| 41ans-50ans | 50 | 29,9 |
| >50ans | 6 | 3,6 |
| IMC | | |
| Maigreur (<18,5) | 0 | 0 |
| Corpulence normale (18,5-25) | 67 | 49,6 |
| Surpoids (26-30) | 47 | 34,8 |
| Obésité (>30) | 21 | 15,6 |
| Niveau d'étude | | |
| Sans diplôme | 17 | 11 |
| CAP, BEP | 37 | 23,9 |
| Baccalauréat | 71 | 45,8 |
| 2ème/3ème cycle/grandes écoles | 30 | 19,4 |
| Résidence | | |
| Commune densément peuplée (urbain) | 47 | 28,5 |
| Commune de catégorie intermédiaire (urbain) | 41 | 24,8 |
| Commune peu dense (rural) | 71 | 43 |
| Commune très peu dense (rural) | 6 | 3,6 |
| <u>Toxiques</u> | | |
| Statut tabagique durant conception | | |
| Non-fumeur | 111 | 67,3 |
| Fumeur actif | 54 | 32,7 |
| Alcool durant conception (Score Audit-C) | | |
| Abstinence (0) | 21 | 13 |
| Occasionnelle (1-3) | 68 | 42 |
| Mésusage/Dépendance (4-12) | 73 | 45,1 |
| Cannabis durant conception | | |
| Non | 159 | 95,2 |
| Oui | 8 | 4,8 |
| Autres drogues durant conception | | |
| Non | 167 | 100 |
| Oui | 0 | 0 |

2- Description des expositions professionnelles :

Une majorité des hommes est exposé très probablement professionnellement aux PUF (N=91) (54,5%). A l'inverse, il y a tout de même 1/3 d'entre eux non exposé professionnellement aux PUF (N=58) (34,7%).

Il n'y a pas d'exposition plus accentuée selon la classe d'âge.

Il y a 2 fois plus d'exposé parmi les hommes étant en surpoids vis-à-vis des non exposés (N=28 (41,2%) contre N=14 (26,4%).

Par rapport au niveau d'étude, les participants sont 2 fois plus exposés professionnellement lorsqu'ils ont un niveau CAP, BEP (N=25 (30,9%) contre N=12 (21,1%)). A contrario, ceux ayant suivi un cursus de grandes écoles sont beaucoup moins exposés aux PUF (N=4 (4,9%) contre N=17 (29,8%).

Les hommes vivant en milieu rural sont plus de 2 fois plus exposés professionnellement aux PUF (N=46 (50,5%) contre N=21 (37,5%)). Il en est de même pour les fumeurs actifs (44,4% (N=40) parmi ceux exposés professionnellement contre 20,7% (N=12) parmi les non exposés).

Tableau 8: Description des variables selon l'exposition

| | Total n = 167 n (%) | Moyenne ± SD | Non exposé n = 76 n (%) | Moyenne ± SD | Exposé n = 91 n (%) | Moyenne ± SD | P- value |
|--|---------------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|-------------|
| <u>Caractéristiques socio-démographiques des hommes</u> | | | | | | | |
| Age (années) | 167 (100.0) | 35.3±6.2 | 76 (100.0) | 35.8±6.6 | 91 (100.0) | 34.8±5.8 | 0.27 |
| IMC (kg/m ²) | 134 (80.2) | | 66 (86.8) | | 68 (74.7) | | |
| Normal | 50 (29.9) | | 29 (38.2) | | 21 (23.1) | | |
| Surpoids | 60 (35.9) | | 28 (36.8) | | 32 (35.2) | | |
| Obèse | 24 (14.4) | | 9 (11.8) | | 15 (16.5) | | |
| Niveau d'éducation | 155 (92.8) | | 75 (98.7) | | 81 (89.0) | | |
| 2ème ou 3ème cycle ou grandes écoles | 30 (18.0) | | 26 (34.2) | | 4 (4.4) | | |
| Baccalauréat +2 or 3 | 35 (21.0) | | 15 (19.7) | | 20 (22.0) | | |
| Baccalauréat général | 12 (7.2) | | 7 (9.2) | | 5 (5.5) | | |
| Baccalauréat technologique ou professionnel | 24 (14.4) | | 9 (11.8) | | 15 (16.5) | | |
| CAP, BEP | 37 (22.2) | | 12 (15.8) | | 25 (27.5) | | |

| | | | | |
|------------------------------------|------------|-----------|------------|-------------|
| Sans diplôme – Brevet des collèges | 17 (10.2) | 5 (6.6) | 12 (13.2) | |
| Type de résidence | 165 (98.8) | 74 (97.4) | 91 (100.0) | 0.01 |
| Rurale | 77 (46.1) | 27 (35.5) | 50 (54.9) | |
| Urbain | 88 (52.7) | 47 (61.8) | 41 (45.1) | |
| Statut tabagique | 165 (98.8) | 75 (98.7) | 90 (98.9) | |
| Fumeurs | 54 (32.3) | 14 (18.4) | 40 (44.0) | |
| Ancien fumeurs | 45 (26.9) | 22 (28.9) | 23 (25.3) | |
| Non-fumeurs | 66 (39.5) | 39 (51.3) | 27 (29.7) | |
| Consommation alcool | 162 (97.0) | 74 (97.4) | 88 (96.7) | |
| Pas de consommation | 21 (12.6) | 5 (6.6) | 16 (17.6) | |
| Consommation basse | 68 (40.8) | 33 (43.4) | 35 (38.5) | |
| Consommation moyenne | 61 (36.6) | 33 (43.4) | 28 (30.8) | |
| Consommation haute | 12 (7.2) | 3 (3.9) | 9 (9.9) | |
| Consommation de cannabis | 8 (4.8) | 1 (1.3) | 7 (7.7) | |

Tableau 9: Description des variables selon l'exposition (suite)

| | Total (n=167) | | Pas d'exposition (n=58) | | Exposition incertaine (n=18) | | Exposition très probable (n=91) | |
|--|---------------|------|-------------------------|------|------------------------------|------|---------------------------------|------|
| | | | No mb | | Nombre | | Nombre | |
| | Nom bre | % | re | % | Nombre | % | Nombre | % |
| Catégories socio-démographiques | | | | | | | | |
| Age | | | | | | | | |
| <30ans | 14 | 8,4 | 2 | 3,4 | 2 | 11,1 | 10 | 11 |
| 30ans-40ans | 97 | 58,1 | 34 | 58,6 | 11 | 61,1 | 52 | 57,1 |
| 41ans-50ans | 50 | 29,9 | 18 | 31 | 5 | 27,8 | 27 | 29,7 |
| >50ans | 6 | 3,6 | 4 | 6,9 | 0 | 0 | 2 | 2,2 |
| IMC | | | | | | | | |
| Maigreur (<18,5) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Corpulence normale (18,5-25) | 67 | 49,6 | 31 | 53,4 | 8 | 44,4 | 28 | 30,8 |
| Surpoids (26-30) | 47 | 28,1 | 14 | 24,1 | 5 | 27,8 | 28 | 30,8 |
| Obésité (>30) | 21 | 12,6 | 8 | 13,8 | 1 | 5,6 | 12 | 13,2 |
| Niveau d'étude | | | | | | | | |
| Sans diplôme | 17 | 10,2 | 4 | 6,9 | 1 | 5,6 | 12 | 13,2 |
| CAP, BEP | 37 | 22,2 | 12 | 20,7 | 0 | 0 | 25 | 27,5 |
| Baccalauréat | 71 | 42,7 | 24 | 41,4 | 7 | 38,9 | 40 | 43,8 |
| 2ème/3ème cycle/grandes écoles | 30 | 18,1 | 17 | 29,3 | 9 | 50,0 | 4 | 4,3 |
| Résidence | | | | | | | | |

| | | | | | | | | |
|---|-----|------|----|------|----|------|----|------|
| Commune densément peuplée (urbain) | 47 | 28,5 | 19 | 33,9 | 9 | 50 | 19 | 20,9 |
| Commune de catégorie intermédiaire (urbain) | 41 | 24,8 | 15 | 26,8 | 4 | 22,2 | 22 | 24,2 |
| Commune peu dense (rural) | 71 | 43 | 21 | 37,5 | 4 | 22,2 | 46 | 50,5 |
| Commune très peu dense (rural) | 6 | 3,6 | 1 | 1,8 | 1 | 5,6 | 4 | 4,4 |
| <u>Toxiques</u> | | | | | | | | |
| Statut tabagique durant conception | | | | | | | | |
| Non fumeur | 111 | 67,3 | 46 | 79,3 | 15 | 88,2 | 50 | 55,6 |
| Fumeur actif | 54 | 32,7 | 12 | 20,7 | 2 | 11,8 | 40 | 44,4 |
| Alcool durant conception (Score Audit-C) | | | | | | | | |
| Abstinence (0) | 21 | 13 | 3 | 5,3 | 2 | 11,8 | 16 | 18,2 |
| Occasionnelle (1-3) | 68 | 42 | 24 | 42,1 | 9 | 52,9 | 35 | 39,8 |
| Mésusage/Dépendance (4-12) | 73 | 45,1 | 30 | 52,6 | 6 | 35,3 | 37 | 42 |
| Cannabis durant conception | | | | | | | | |
| Non | 159 | 95,2 | 57 | 98,3 | 18 | 100 | 84 | 92,3 |
| Oui | 8 | 4,8 | 1 | 1,7 | 0 | 0 | 7 | 7,7 |
| Autres drogues durant conception | | | | | | | | |
| Non | 167 | 100 | 58 | 100 | 18 | 100 | 91 | 100 |
| Oui | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

Parmi les professions avec une exposition très probable aux PUF, les métiers de plombier, soudeur et officier mécanicien de navire sont les plus à risque d'exposition ($\geq 99,9\%$ de probabilité d'exposition et $\geq 91\%$ en fréquence d'exposition).

Les métiers les plus représentés sont les exploitants de cultures d'arbres et d'arbustes (N=9) (5,4%), les peintres (N=7) (4,2%) et les plombiers (N=7) (4,2%).

Les catégories de métiers les plus représentés dans cette population d'hommes, selon la CITP08, sont les travailleurs de l'artisanat et des métiers connexes (N=46) (50%), puis les travailleurs qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche (N=16) (17,4%). Les directeurs et les employés de bureau ne sont pas représentés.

Tableau 10: Description des professions avec exposition très probable aux PUF

| Professions exposés ($\geq 50\%$) | Effectif | % | Probabilité d'exposition (%) | Fréquence d'exposition (%) | Total=92 |
|---|----------|------------|------------------------------|----------------------------|----------|
| 1-Directeurs | 0 | 0 | | | |
| 2-Professionnels | 2 | 2,2 | | | |
| Ingénieur métallurgiste (production et affinage des métaux) | 1 | 0,6 | 96 | 38,5 | |
| Autres mécaniciens de moteurs d'avions | 1 | 0,6 | 95,8 | 33,7 | |

3-Techniciens et professionnels

| | | | | |
|---|-----------|-----------|------|------|
| <u>associés</u> | 11 | 12 | | |
| Officier mécanicien de navire | 1 | 0,6 | 99,9 | 92,5 |
| Autres mécaniciens de véhicules à moteur | 1 | 0,6 | 87,8 | 43,9 |
| Technicien électricien, en général | 3 | 1,8 | 88,2 | 27,6 |
| Autres techniciens de l'industrie | 2 | 1,2 | 76 | 19,4 |
| Agent commercial technicien | 3 | 1,8 | 75 | 13,1 |
| Chef de cuisine | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |

4-Employés de bureau **0** **0****5-Travailleurs des services et de la vente**

| | | | | |
|---------------------------|---|-----|------|------|
| Cuisinier d'établissement | 4 | 2,4 | 82,5 | 38 |
| Vendeur à domicile | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |

6-Travailleurs qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche

| | | | | |
|--|----------|------------|------|------|
| | 6 | 3,6 | | |
| Horticulteur-maraîcher | 6 | 3,6 | 93,8 | 45,7 |
| Exploitant agricole polyvalent | 1 | 0,6 | 93,8 | 24,5 |
| Exploitant de cultures d'arbres et d'arbustes | 9 | 5,4 | 75 | 13,1 |

7-Travailleurs de l'artisanat et des métiers connexes

| | | | | |
|---|-----------|-----------|------|------|
| | 46 | 50 | | |
| Autres soudeurs et oxycoupeurs | 1 | 0,6 | 99,9 | 99,8 |
| Plombier, en général | 7 | 4,2 | 99,9 | 91 |
| Monteur de charpentes métalliques | 1 | 0,6 | 99,6 | 84,7 |
| Couvreur-zingueur | 1 | 0,6 | 99,6 | 43 |
| Ouvrier complet du bâtiment | 1 | 0,6 | 99,3 | 45,4 |
| Mécanicien d'automobiles | 1 | 0,6 | 99,2 | 57,7 |
| Mouleur à l'établi (fonderie, deuxième fusion) | 1 | 0,6 | 98,4 | 75,6 |
| Plâtrier, en général | 1 | 0,6 | 95,6 | 28,5 |
| Soudeur au chalumeau et à l'arc électrique, en général | 1 | 0,6 | 93,8 | 86,9 |
| Ébéniste | 2 | 1,2 | 93,8 | 60,9 |
| Couvreur en ardoises et en tuiles | 1 | 0,6 | 93,8 | 24,5 |
| Briqueteur bâtiment | 6 | 3,6 | 93,8 | 24,5 |
| Charpentier-menuisier, en général | 3 | 1,8 | 93,8 | 24,5 |
| Cimentier en béton armé, en général | 2 | 1,2 | 87,8 | 22 |
| Ajusteur-électricien, en général | 1 | 0,6 | 87,8 | 22 |
| Boulangers, pâtissier | 5 | 3 | 82,5 | 40,8 |
| Peintre en bâtiment | 7 | 4,2 | 82,5 | 38 |

| | | | | |
|---|-----------|-------------|------|------|
| Régleur-conducteur de machines-outils, en général | 4 | 2,4 | 75 | 37,5 |
| <u>8-Opérateurs et monteurs d'installations et de machines</u> | 10 | 10,9 | | |
| Autres conducteurs d'engins de terrassement | 3 | 1,8 | 93,8 | 77,3 |
| Ajusteur-monteur en construction mécanique, en général | 1 | 0,6 | 93,8 | 60,9 |
| Conducteur de camions sur longues distances | 4 | 2,4 | 75 | 37,5 |
| Conducteur d'autobus | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |
| Autres travailleurs de la construction (supports de données) | 1 | 0,6 | 53,5 | 14 |
| <u>9-Professions élémentaires</u> | 2 | 2,2 | | |
| Chargeur de véhicules ferroviaires et routiers | 2 | 1,2 | 76,3 | 38 |

En ce qui concerne l'ensemble des professions des participants, les plus représentés sont les directeurs (N=11) (6,5%), les exploitants de cultures d'arbres et d'arbustes (N=9) (5,4%), les peintres et les plombiers (N=7) (4,2%), respectivement).

Les catégories de métiers les plus représentés, selon la CITP08, sont les travailleurs de l'artisanat et des métiers connexes (N=47) (28%), puis les professionnels (N=22) (13,1%) et les techniciens et professionnels associés (N=22) (13,1%).

Tableau 11: Description de l'ensemble des professions parmi les participants de l'étude

| Professions | Effectif | % | Probabilité d'exposition (%) | Fréquence d'exposition (%) | Total=168 |
|--|-----------|-------------|------------------------------|----------------------------|-----------|
| <u>1-Directeurs</u> | 14 | 8,3 | | | |
| Agent de police publique | 1 | 0,6 | 5 | 2,5 | |
| Directeur en général | 11 | 6,5 | 0 | 0 | |
| Membre d'un corps législatif, d'un conseil de gouvernement ou assimilé | 2 | 1,2 | 0 | 0 | |
| <u>2-Professionnels</u> | 22 | 13,1 | | | |
| Ingénieur métallurgiste (production et affinage des métaux) | 1 | 0,6 | 96 | 38,5 | |
| Autres mécaniciens de moteurs d'avions | 1 | 0,6 | 95,8 | 33,7 | |
| Autres ingénieurs électriciens et électroniciens | 1 | 0,6 | 26,5 | 0,7 | |
| Ingénieur civil en général | 2 | 1,2 | 22,6 | 0,6 | |
| Autres ingénieurs | 2 | 1,2 | 18,5 | 0,5 | |

| | | | | |
|--|-----------|-------------|------|------|
| Architecte (construction civile) | 1 | 0,6 | 9,8 | 0,2 |
| Ingénieur électronicien en général | 2 | 1,2 | 5 | 0,1 |
| Vétérinaire en général | 1 | 0,6 | 5 | 0,1 |
| Médecin spécialiste | 1 | 0,6 | 5 | 0,1 |
| Avocat, juriste | 3 | 1,8 | 0 | 0 |
| Spécialiste de l'étude des marchés | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Expert-comptable en général | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Physicien (acoustique) | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Professeur des sciences de l'ingénieur et d'architecture (troisième degré) | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Artiste peintre | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| <u>3-Techniciens et professionnels associés</u> | 22 | 13,1 | | |
| Officier mécanicien de navire | 1 | 0,6 | 99,9 | 92,5 |
| Technicien électricien, en général | 3 | 1,8 | 88,2 | 27,6 |
| Autres mécaniciens de véhicules à moteur | 1 | 0,6 | 87,8 | 43,9 |
| Autres techniciens de l'industrie | 2 | 1,2 | 76 | 19,4 |
| Agent commercial technicien | 3 | 1,8 | 75 | 13,1 |
| Chef de cuisine | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |
| Autres techniciens des sciences physico-chimiques | 1 | 0,6 | 30 | 5,3 |
| Professions paramédicales (Infirmier/Aide soignant) | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Agent immobilier | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Spécialiste des relations publiques | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Agent administratif (administration publique) | 4 | 2,4 | 0 | 0 |
| <u>4-Employés de bureau</u> | 4 | 2,4 | | |
| Employé de service d'expédition et de réception | 1 | 0,6 | 5 | 0,1 |
| Réceptionniste en général | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Employé au tri du courrier | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Chef de service de transport routier | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| <u>5-Travailleurs des services et de la vente</u> | 19 | 11,3 | | |
| Cuisinier d'établissement | 4 | 2,4 | 82,5 | 38 |

| | | | | |
|--|-----------|------------|------|------|
| Vendeur à domicile | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |
| Serveur en général | 1 | 0,6 | 30 | 0,8 |
| Autres commis vendeurs, employés de commerce et démonstrateurs | 1 | 0,6 | 5 | 0,9 |
| Autres personnels des services de protection et de sécurité | 4 | 2,4 | 0 | 0 |
| Commis vendeur (commerce de détail) | 3 | 1,8 | 0 | 0 |
| Autres entrepreneurs de pompes funèbres et embaumeurs | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Instructeur de vol | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Barman | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| Intendant de collectivité | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| <u>6-Travailleurs qualifiés de l'agriculture, de la sylviculture et de la pêche</u> | 16 | 9,5 | | |
| Horticulteur-maraîcher | 6 | 3,6 | 93,8 | 45,7 |
| Exploitant agricole polyvalent | 1 | 0,6 | 93,8 | 24,5 |
| Exploitant de cultures d'arbres et d'arbustes | 9 | 5,4 | 75 | 13,1 |
| <u>7-Travailleurs de l'artisanat et des métiers connexes</u> | 47 | 28 | | |
| Autres soudeurs et oxycoupeurs | 1 | 0,6 | 99,9 | 99,8 |
| Plombier, en général | 7 | 4,2 | 99,9 | 91 |
| Monteur de charpentes métalliques | 1 | 0,6 | 99,6 | 84,7 |
| Couvreur-zingueur | 1 | 0,6 | 99,6 | 43 |
| Ouvrier complet du bâtiment | 1 | 0,6 | 99,3 | 45,4 |
| Mécanicien d'automobiles | 1 | 0,6 | 99,2 | 57,7 |
| Mouleur à l'établi (fonderie, deuxième fusion) | 1 | 0,6 | 98,4 | 75,6 |
| Plâtrier, en général | 1 | 0,6 | 95,6 | 28,5 |
| Soudeur au chalumeau et à l'arc électrique, en général | 1 | 0,6 | 93,8 | 86,9 |
| Ébéniste | 2 | 1,2 | 93,8 | 60,9 |
| Briqueteur bâtiment | 6 | 3,6 | 93,8 | 24,5 |
| Charpentier-menuisier, en général | 3 | 1,8 | 93,8 | 24,5 |
| Couvreur en ardoises et en tuiles | 1 | 0,6 | 93,8 | 24,5 |
| Cimentier en béton armé, en général | 2 | 1,2 | 87,8 | 22 |
| Ajusteur-électricien, en général | 1 | 0,6 | 87,8 | 22 |

| | | | | |
|---|-----------|------------|------|------|
| Boulangers, pâtissier | 5 | 3 | 82,5 | 40,8 |
| Peintre en bâtiment | 7 | 4,2 | 82,5 | 38 |
| Régleur-conducteur de machines-outils, en général | 4 | 2,4 | 75 | 37,5 |
| Boucher, en général | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| <u>8-Opérateurs et monteurs d'installations et de machines</u> | 11 | 6,5 | | |
| Autres conducteurs d'engins de terrassement | 3 | 1,8 | 93,8 | 77,3 |
| Ajusteur-monteur en construction mécanique, en général | 1 | 0,6 | 93,8 | 60,9 |
| Conducteur de camions sur longues distances | 4 | 2,4 | 75 | 37,5 |
| Conducteur d'autobus | 1 | 0,6 | 75 | 13,1 |
| Autres travailleurs de la construction (supports de données) | 1 | 0,6 | 53,5 | 14 |
| Monteur d'appareils électriques | 1 | 0,6 | 30 | 5,3 |
| <u>9-Professions élémentaires</u> | 13 | 7,7 | | |
| Chargeur de véhicules ferroviaires et routiers | 2 | 1,2 | 76,3 | 38 |
| Messenger (Transports routiers de marchandises interurbains) | 1 | 0,6 | 30 | 5,3 |
| Bonne à tout faire | 1 | 0,6 | 30 | 5,3 |
| Conducteur de véhicule à pédales | 1 | 0,6 | 0 | 0 |
| ManSuvre | 4 | 2,4 | 0 | 0 |
| Manutentionnaire | 2 | 1,2 | 0 | 0 |
| Laveur vitres | 2 | 1,2 | 0 | 0 |

3- Description des anomalies des caractéristiques spermatiques :

Au total, quel que soit la probabilité d'exposition professionnelle, les hommes ont consulté majoritairement pour infertilité primaire (73,7%) (N=123).

Parmi les caractéristiques spermatiques de manière général, le volume spermatique était normal ($\geq 1,4\text{ml}$) chez 86,2% des hommes quel que soit la probabilité d'exposition.

Il en est de même pour la valeur du PH ($\geq 7,2$) et la mobilité des spermatozoïdes (mobilité progressive $\geq 30\%$).

Tableau 12: Description des caractéristiques spermatiques en fonction du statut d'exposition

| | Total <i>n</i> = 167 | | Non exposé <i>n</i> = 58 | | Exposition incertaine <i>n</i> = 18 | | Exposition probable <i>n</i> = 91 | | P- valu e |
|---|-------------------------|-----------------|-----------------------------|-----------------|---|------------------|---|------------------|-----------------|
| | <i>n</i> (%) | Moyenne ± SD | <i>n</i> (%) | Moyenne ± SD | <i>n</i> (%) | Moyen ne ± SD | <i>n</i> (%) | Moyen ne ± SD | |
| Type d'infertilité | 166 (99.4) | | 58 (100.0) | | 17 (94.4) | | 91 (100.0) | | 0.03 |
| Infertilité primaire | 123 (73.7) | | 39 (67.2) | | 13 (72.2) | | 71 (78.0) | | |
| Infertilité secondaire | 43 (25.7) | | 19 (32.8) | | 4 (22.2) | | 20 (22.0) | | |
| Caractéristiques spermatiques | | | | | | | | | |
| Nombre de jour d'abstinence | 143 (85.6) | 4.3±2.0 | 51 (89.5) | 4.2±1.7 | 17 (94.4) | 3.9±1.6 | 75 (82.4) | 4.5±2.3 | 0.46 |
| Volume spermatique (ml) | 148 (88.6) | 3.5±1.8 | 50 (86.2) | 3.3±1.6 | 18 (100.0) | 3.9±2.1 | 80 (87.9) | 3.6±1.8 | 0.41 |
| Numération du spermogramme (million par ml) | 149 (89.2) | 18.9±27.0 | 48 (82.3) | 23.6±31.2 | 18 (100.0) | 14.6±2.1 | 83 (91.2) | 17.1±2.6 | 0.33 |
| Valeur du PH | 144 (86.2) | 7.9±0.3 | 50 (86.2) | 7.8±0.5 | 17 (94.4) | 7.8±0.4 | 77 (84.6) | 7.9±0.2 | 0.07 |
| Mobilité des spz de type A (%) | 123 (73.7) | 39.6±18.8 | 39 (67.2) | 41.4±19.1 | 17 (94.4) | 4.5±17.1 | 67 (73.6) | 37.5±9.1 | 0.38 |
| Mobilité des spz de type B (%) | 122 (73.1) | 0.3±2.4 | - | - | - | - | 67 (73.6) | 0.5±3.2 | 0.40 |
| Mobilité des spz de type C (%) | 122 (73.1) | 2.3±3.3 | 39 (67.2) | 1.8±2.4 | 16 (88.9) | 2.4±1.9 | 67 (73.6) | 2.6±3.9 | 0.47 |
| Immobile (%) | 122 (73.1) | 57.8±18.3 | 39 (67.2) | 56.8±19.3 | 16 (88.9) | 53.5±6.7 | 67 (73.6) | 59.3±8.1 | 0.49 |
| Vitalité (%) | 109 (65.3) | 55.3±18.2 | 35 (60.3) | 53.4±21.3 | 15 (83.3) | 60.1±3.2 | 59 (64.3) | 55.3±7.3 | 0.50 |
| Nombre de formes typiques (%) | 114 (68.3) | 10.9±9.8 | 37 (63.8) | 9.5±8.5 | 17 (94.4) | 14.6±2.5 | 60 (65.9) | 10.6±7.7 | 0.20 |
| Index d'anomalies multiples | 112 (67.1) | 1.9±0.4 | 37 (63.8) | 1.99±0.4 | 15 (83.3) | 1.7±0.4 | 60 (65.9) | 1.9±0.4 | 0.12 |

n : nombre

SD : déviation standard

Concernant la numération du spermogramme, 60,5% (N=101) des hommes ont un taux de spermatozoïdes inférieur à 16 million/ml au spermogramme quel que soit la probabilité d'exposition aux PUF.

De manière identique, ce pourcentage est retrouvé au niveau du nombre de formes typiques des spermatozoïdes (taux <23%).

En revanche, près de 40,7% (N=68) des spermogrammes indiquent une vitalité des spermatozoïdes au-dessus de la normal ($\geq 54\%$) quel que soit la probabilité d'exposition.

Tableau 13: Description des caractéristiques spermatisques selon les valeurs de références en fonction du statut d'exposition

| | Total <i>n</i> = 167 <i>n</i> (%) | Non exposé <i>n</i> = 58 <i>n</i> (%) | Exposition incertaine <i>n</i> = 18 <i>n</i> (%) | Exposition très probable <i>n</i> = 91 <i>n</i> (%) | P-value |
|---|--|--|---|--|----------------|
| Volume spermatique (ml) | | | | | 0.79 |
| ≥ 1.4 (réf) | 137 (82.0) | 47 (81.0) | 17 (94.4) | 73 (80.2) | |
| < 1.4 | 11 (6.6) | 3 (5.2) | 1 (5.6) | 7 (7.7) | |
| Numération du spermogramme (million par ml) | | | | | 0.81 |
| ≥ 16 (réf) | 48 (28.7) | 17 (29.3) | 6 (33.3) | 25 (27.5) | |
| < 16 | 101 (60.5) | 31 (53.4) | 12 (66.7) | 58 (63.7) | |
| Vitalité (%) | | | | | 0.54 |
| ≥ 54 (réf) | 68 (40.7) | 20 (34.5) | 11 (61.1) | 37 (40.7) | |
| < 54 | 41 (24.6) | 15 (25.9) | 4 (22.2) | 22 (24.2) | |
| Nombre de formes typiques (%) | | | | | 0.05 |
| ≥ 23 (réf) | 17 (10.2) | 3 (5.2) | 6 (33.3) | 8 (8.8) | |
| < 23 | 97 (58.1) | 34 (58.6) | 11 (61.1) | 52 (57.1) | |
| Index d'anomalies multiples | | | | | 0.13 |
| < 1.91 (réf) | 56 (33.5) | 18 (31.0) | 11 (61.1) | 27 (29.7) | |
| ≥ 1.91 | 56 (33.5) | 19 (32.8) | 4 (22.2) | 33 (36.3) | |
| <i>n</i> : nombre | | | | | |
| SD : déviation standard | | | | | |

4- Associations entre exposition professionnelle aux particules ultrafines et les caractéristiques spermatiques :

Les variables d'ajustements retenues sont : l'âge, le tabac et le lieu de résidence pour les principales caractéristiques spermatiques de l'homme.

Pour la numération du spermogramme, il n'est pas retrouvé d'association entre l'exposition professionnelle aux PUF et la concentration spermatique que ce soit pour le groupe ayant une exposition aux PUF très probable (OR=1,04 (IC : 0,45-2,44)), que pour le groupe ayant une exposition aux PUF incertaine (OR=0,83 (IC : 0,25-2,81)).

Tableau 14: Associations entre niveau d'exposition aux PUF et numération du spermogramme. Analyses multivariées ajustées sur l'âge, le tabac et le lieu de résidence

| | Analyse principal | | | | Analyse sensitive 1 | | | | Analyse sensitive 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | |
| Exposition aux PUF | | | | 0.93 | | | | | | | 0.98 | |
| Non exposé | 0% | 58 | Ref | Ref | 0-50% | 76 | Ref | Ref | 0% | 58 | Ref | Ref |
| Incertaine | 0-50% | 18 | 1.07 (0.34 ; 3.38) | 0.83 (0.25 ; 2.81) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Très probable | >50% | 91 | 1.24 (0.57 ; 2.66) | 1.04 (0.45 ; 2.44) | >50% | 91 | 1.22 (0.61 ; 2.44) | 1.09 (0.50 ; 2.40) | >0% | 109 | 1.20 (0.57 ; 2.52) | 0.99 (0.45 ; 2.20) |

Ajusté pour l'âge, le tabac et le milieu de résidence

p: p-value pour test de Wald

OR: odds ratio ajusté

CI: intervalle de confiance

n: nombre

Concernant la vitalité des spermatozoïdes, malgré une diminution du risque de 38% pour les hommes très probablement exposés et de 34% pour ceux étant exposé de manière incertaine (IC : 0,23-1,67 et 0,16-2,69, respectivement), aucune association n'est constatée. Ces résultats sont comparables aux analyses menées sur l'ensemble de la population.

Tableau 15: Associations entre niveau d'exposition aux PUF et vitalité des spermatozoïdes. Analyses multivariées ajustées sur l'âge, le tabac et le lieu de résidence

| | Analyse principal | | | | Analyse sensitive 1 | | | | Analyse sensitive 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | |
| Exposition aux PUF | | | | 0.61 | | | | | | | 0.32 | |
| Non exposé | 0% | 58 | Ref | Ref | 0-50% | 76 | Ref | Ref | 0% | 58 | Ref | Ref |
| Incertaine | 0-50% | 18 | 0.49 (0.13 ; 1.88) | 0.66 (0.16 ; 2.69) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Très probable | >50% | 91 | 0.81 (0.34 ; 1.92) | 0.62 (0.23 ; 1.67) | >50% | 91 | 0.99 (0.45 ; 2.18) | 0.69 (0.27 ; 1.74) | >0% | 109 | 0.74 (0.32 ; 1.70) | 0.63 (0.25 ; 1.57) |

Ajusté pour l'âge, le tabac et le milieu de résidence
p: p-value pour test de Wald
OR: odds ratio ajusté
CI: intervalle de confiance
n: nombre

Vis-à-vis du nombre de formes typiques des spermatozoïdes, les analyses multivariées ne montrent pas d'association pour les hommes très probablement exposés ou exposé de manière incertaine (OR=0,33 (IC : 0,07-1,55) et OR= 0,19 (IC :0,04-0,96), respectivement). Ces résultats sont en opposition par rapport à ceux obtenus précédemment sur l'intégralité des hommes.

Tableau 16: Associations entre niveau d'exposition aux PUF et nombre de formes typiques des spermatozoïdes. Analyses multivariées ajustées sur l'âge, le tabac et le lieu de résidence

| | Analyse principal | | | | Analyse sensitive 1 | | | | Analyse sensitive 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|--------------|--------------------|--------------------|
| | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | |
| Exposition aux PUF | | | | 0.09 | | | | | | | 0.06 | |
| Non exposé | 0% | 58 | Ref | Ref | 0-50% | 76 | Ref | Ref | 0% | 58 | Ref | Ref |
| Incertaine | 0-50% | 18 | 0.17 (0.04 ; 0.81) | 0.19 (0.04 ; 0.96) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Très probable | >50% | 91 | 0.61 (0.15 ; 2.47) | 0.33 (0.07 ; 1.55) | >50% | 91 | 1.36 (0.48 ; 3.83) | 0.71 (0.22 ; 2.35) | >0% | 109 | 0.42 (0.11 ; 1.58) | 0.26 (0.06 ; 1.09) |

Ajusté pour l'âge, le tabac et le milieu de résidence

p: p-value pour test de Wald

OR: odds ratio ajusté

CI: intervalle de confiance

n: nombre

Par rapport à l'index d'anomalies multiples des spermatozoïdes, le constat est le même que ce soit pour les hommes très probablement exposés aux PUF (OR=1,48 (IC : 0,58-3,78)) ou pour ceux exposés de manière incertaine (OR=0,54 (IC : 0,13-2,17)).

Tableau 17: Associations entre niveau d'exposition aux PUF et index d'anomalies multiples des spermatozoïdes. Analyses multivariées ajustées sur l'âge, le tabac et le lieu de résidence

| | Analyse principal | | | | Analyse sensitive 1 | | | | Analyse sensitive 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p |
| Exposition aux PUF | | | | 0.32 | | | | | | | | 0.74 |
| Non exposé | 0% | 58 | Ref | Ref | 0-50% | 76 | Ref | Ref | 0% | 58 | Ref | Ref |
| Incertaine | 0-50% | 18 | 0.39 (0.10 ; 1.44) | 0.54 (0.13 ; 2.17) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Très probable | >50% | 91 | 1.29 (0.56 ; 2.98) | 1.48 (0.58 ; 3.78) | >50% | 91 | 1.69 (0.79 ; 3.60) | 1.72 (0.71 ; 4.15) | >0% | 109 | 1.03 (0.46 ; 2.30) | 1.16 (0.48 ; 2.79) |

Ajusté pour l'âge, le tabac et le milieu de résidence

p: p-value pour test de Wald

OR: odds ratio ajusté

CI: intervalle de confiance

n: nombre

Enfin, pour le volume spermatique, le risque est quasi similaire à l'index d'anomalies multiples. En revanche, aucune association n'est retrouvée entre le volume spermatique et l'exposition professionnelle aux PUF (exposition très probable aux PUF et exposition incertaine) (OR=1,75 (IC : 0,38-8,03) et OR=0,54 (IC : 0,04-6,98), respectivement).

Tableau 18: Associations entre niveau d'exposition aux PUF et volume spermatique. Analyses multivariées ajustées sur l'âge, le tabac et le lieu de résidence

| | Analyse principal | | | | Analyse sensitive 1 | | | | Analyse sensitive 2 | | | |
|---------------------------|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|
| | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | | n | OR brut – 95% CI | aOR – 95% CI | p |
| Exposition aux PUF | | | | 0.52 | | | | | | | | 0.66 |
| Non exposé | 0% | 58 | Ref | Ref | 0-50% | 76 | Ref | Ref | 0% | 58 | Ref | Ref |
| Incertaine | 0-50% | 18 | 0.88 (0.09 ; 9.08) | 0.54 (0.04 ; 6.98) | - | - | - | - | - | - | - | - |
| Très probable | >50% | 91 | 1.44 (0.35 ; 5.85) | 1.75 (0.38 ; 8.03) | >50% | 91 | 1.49 (0.42 ; 5.32) | 2.07 (0.50 ; 8.50) | >0% | 109 | 1.33 (0.34 ; 5.27) | 1.38 (0.32 ; 0.60) |

Ajusté pour l'âge, le tabac et le milieu de résidence

p: p-value pour test de Wald

OR: odds ratio ajusté

CI: intervalle de confiance

n: nombre

L'ensemble des résultats, vis-à-vis de ces différentes caractéristiques spermatiques, ne montrent pas d'association significatives.

V – Discussion :

Ce travail a porté sur les associations entre exposition professionnelle aux particules ultrafines caractérisée par une matrice emploi exposition (MATPUF) et différentes caractéristiques spermatiques chez l'homme.

Sur l'ensemble des résultats, il n'est pas retrouvé d'association significative entre l'exposition professionnelle aux particules ultrafines (quelque soit la probabilité d'exposition) et les différentes caractéristiques spermatiques étudiées.

Nos résultats ne sont pas concordants avec la plupart des études humaines menées sur le sujet depuis les années 2000. En effet, ils tendent à montrer une augmentation du risque d'anomalies des caractéristiques spermatiques chez les hommes exposés aux particules ultrafines ou à la pollution environnementale. Concernant les études épidémiologiques, aucune n'a été retrouvée étudiant les associations entre les expositions professionnelles aux PUF et les caractéristiques spermatiques de l'homme.

Des études ont été identifiées sur la pollution atmosphérique. Une étude transversale italienne avec un échantillon de 307 hommes montre que les polluants émis par combustion (gazs d'échappement), affectent la numération du spermogramme, la mobilité progressive ($\approx 15\% \pm 7.4$) et la mobilité totale ($\approx 37.04\% \pm 11.2$) même à des concentrations basses (48).

Une autre étude transversale turque réalisée chez 73 hommes retrouve des diminutions du volume spermatique, de la concentration spermatique ainsi que de la mobilité progressive. Cette étude était focalisée sur l'exposition aux particules diesel des moteurs thermiques (49). Ces dernières sont composées à 90% de nanoparticules de carbone (peu ou pas toxique) mais contenant à leur surface des hydrocarbures aromatiques polycycliques (cancérogène classe 1) et des métaux lourds (responsable de stress oxydatif) (source : ADEME).

Dans une étude transversale taïwanaise réalisée chez 6475 hommes âgées de 15 à 49 ans exposés aux PM_{2,5} entre 2001 et 2014, les résultats montrent une morphologie normale des spermatozoïdes diminué et une concentration spermatique bien augmenté (50).

L'effet des PUF sur l'augmentation de la concentration spermatique pourrait être lié à une surexpression d'un facteur de croissance, lui-même responsable d'une surexpression de la protéine StAR impliqué dans la stéroïdogénèse qui augmenterait les taux plasmatiques de testostérone, comme en témoigne l'étude de Ramdhan et al. (51) sur des rats exposés in vivo à des nanoparticules contenues dans les gaz d'échappement des carburants diesel.

A partir de ces études, vis-à-vis des particules des moteurs thermiques comme le diesel, il est montré qu'il est difficile de différencier les effets des particules nanométriques de ceux des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus également dans les gaz d'échappement (52). D'autres études montrent une discordance avec nos résultats, c'est le cas d'études longitudinal menées dans les années 90 (53) (54) (55).

L'exposition concernait le SO₂, NO_x et les PM₁₀ à des niveaux variables. Toutes montrent une diminution du volume spermatique, de la concentration spermatique, de la mobilité progressive des spermatozoïdes et surtout du nombre de formes typiques des spermatozoïdes ($\approx 15.8\% \pm 12.09$).

Ils l'expliquent par une association significative entre l'exposition à la pollution de l'air ambiant et la fragmentation de l'ADN spermatique.

Ceci suggère que les polluants gazeux ont un effet direct sur la qualité du sperme. Des études toxicologiques animales ont montré que l'exposition à des polluants gazeux pouvait causer des dommages oxydatifs aux testicules des animaux mâles (56). Ils rajoutent que les particules nanométriques peuvent transporter de multiples éléments dans l'organisme, qui sont activés en métabolites réactifs et réagissent avec les protéines ou l'ADN du sperme, ce qui entraîne des lésions de l'ADN (54). Cela montre que le mécanisme physiopathologique des particules nanométriques au sein des organismes est multifactoriel et complexe.

Dans notre étude, il y a un nombre important de données manquantes concernant les spermogrammes (environ un tiers des données sont manquantes pour la vitalité des spermatozoïdes, le nombre de formes typiques des spermatozoïdes et l'index d'anomalies multiples).

D'autres facteurs environnementaux peuvent avoir un effet sur les caractéristiques spermatiques et être également liés à l'exposition professionnelle aux PUF. Ainsi, dans notre étude, nous n'avons pas pris en compte ces facteurs en tant que facteurs de confusion ce qui a pu biaiser nos estimations.

On peut citer en exemple l'exposition aux pesticides (61) ou les habitudes de vies (loisirs mécanique).

Dans notre étude, nous n'avons pas pu prendre en compte l'intensité de l'exposition. Ceci est dépendant de la matrice emploi-exposition MatPUF utilisé qui ne nous a pas permis d'analyser la relation dose-effet. Les effets associés à une exposition de forte ou de faible intensité n'ont pas pu être évalués, d'autant plus que les hommes pouvaient être exposés pendant une longue période à des niveaux faibles de particules ultrafines ou exposés pendant une courte période mais à des niveaux élevés. Cela a pu engendrer des biais de classification et une sous-estimation du risque (autour d'une intensité d'exposition estimée moyenne).

Dans cette matrice, les expositions sont déterminées par les professions exercées. Or les expositions sont grandement déterminées par des tâches spécifiques au sein de ces professions. Elles sont également déterminées par le comportement individuel des travailleurs, la manière dont il travaille, le port d'équipement de protection individuel ou non... (59)

Les niveaux d'exposition peuvent également varier d'un jour à l'autre ou au cours de la même journée de travail (60).

Pour résumer, cette matrice est limitée à l'évaluation de l'exposition en milieu professionnel, ce qui peut créer des biais de classement dans les résultats vis-à-vis d'expositions environnementales dans la population générale (45).

Néanmoins, la matrice MatPUF est une matrice professionnelle, facile à appliquer d'une étude à l'autre, et qui est reproductible pour caractériser des expositions.

Elle évite le biais de rappel concernant la caractérisation de l'exposition par les hommes.

Cette étude a pris en compte la temporalité des faits entre spermogrammes, consultation au centre Artémis et exposition professionnelle lors de l'exercice d'un métier, comme en témoigne les critères d'inclusion et d'exclusion, qui a permis d'éviter d'éventuels biais d'exposition dans le temps.

Indépendamment de notre étude, la caractérisation des particules nanométriques contenues dans les aérosols sont imprévisibles tant elles se poly-dispersent, les sources de PUF sont nombreuses et ces particules ont une grande diversité physico-chimique et évolution spatio-temporelle.

VI – Conclusion :

Ce travail de thèse a permis, grâce à l'utilisation de la matrice emplois-expositions MatPUF, d'obtenir de nouveaux résultats sur les effets de l'exposition professionnelle aux PUF sur les caractéristiques spermatiques de l'homme. Les résultats ne retrouvent pas les augmentations de risque décrites dans la littérature scientifique. Il serait intéressant d'affiner les résultats avec une population plus grande, sans données manquantes et en intégrant la notion d'intensité d'exposition au sein de la matrice.

A l'avenir, il serait intéressant de développer des outils d'évaluation indirecte montrant le profil général d'exposition aux PUF, à l'image des matrices, en intégrant toutes les sources d'exposition (professionnelle, extraprofessionnelle et environnementale).

VII – Bibliographie :

1. *Les particules fines | Airparif*. <https://www.airparif.asso.fr/les-particules-fines>.
2. *Pollution atmosphérique n° 198-199, santé publique france. Septembre 2008 -*
3. Aoun, Youva. *Les aérosols atmosphériques, qu'est-ce que c'est?* p. 20.
4. Ostiguy, Claude, et al. « The Emergence of Manganese-Related Health Problems in Quebec: An Integrated Approach to Evaluation, Diagnosis, Management and Control ». *Neurotoxicology*, vol. 27, n° 3, mai 2006, p. 350-56.

Greco, F., et al. « [Toxicity of nanoparticles on reproduction] ». *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité*, vol. 43, n° 1, janvier 2015, p. 49-55.
5. Oberdörster, G., et al. « Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain ». *Inhalation Toxicology*, vol. 16, n° 6-7, juin 2004, p. 437-45.
6. *Nanomatériaux, nanoparticules. Effets sur la santé - Risques - INRS*.
<https://www.inrs.fr/risques/nanomateriaux/effets-sante.html>.
7. Cours DES médecine et santé au travail Bordeaux, 2020
8. Block, Michelle L., et al. « The Outdoor Air Pollution and Brain Health Workshop ». *Neurotoxicology*, vol. 33, n° 5, octobre 2012, p. 972-84.
9. » 2. *La Pollution aux particules fines*. <https://www.les-crises.fr/la-pollution-aux-particules-fines/>.
10. Heal, Mathew R. « The Application of Carbon-14 Analyses to the Source Apportionment of Atmospheric Carbonaceous Particulate Matter: A Review ». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, vol. 406, n° 1, janvier 2014, p. 81-98.
11. Stone, Vicki, et al. « Nanomaterials Versus Ambient Ultrafine Particles: An Opportunity to Exchange Toxicology Knowledge ». *Environmental Health Perspectives*, vol. 125, n° 10, octobre 2017, p. 106002.

12. Arai, Yuta, et al. « Difference in the Toxicity Mechanism between Ion and Nanoparticle Forms of Silver in the Mouse Lung and in Macrophages ». *Toxicology*, vol. 328, février 2015, p. 84-92.
Seiffert, Joanna, et al. « Pulmonary Toxicity of Instilled Silver Nanoparticles: Influence of Size, Coating and Rat Strain ». *PloS One*, vol. 10, n° 3, 2015, p. e0119726.
13. Bakand, Shahnaz, et al. « Nanoparticles: A Review of Particle Toxicology Following Inhalation Exposure ». *Inhalation Toxicology*, vol. 24, n° 2, 2012, p. 125-35.
14. Ali, Javed, et al. « Potential of Nanoparticulate Drug Delivery Systems by Intranasal Administration ». *Current Pharmaceutical Design*, vol. 16, n° 14, mai 2010, p. 1644-53.
Oberdörster, G., et al. « Translocation of Inhaled Ultrafine Particles to the Brain ». *Inhalation Toxicology*, vol. 16, n° 6-7, juin 2004, p. 437-45.
Thompson, Jonathan E. « Airborne Particulate Matter: Human Exposure and Health Effects ». *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, vol. 60, n° 5, mai 2018, p. 392-423.
15. Landsiedel, Robert, et al. « Toxicokinetics of Nanomaterials ». *Archives of Toxicology*, vol. 86, n° 7, juillet 2012, p. 1021-60.
16. Gamétogenèse | *embryology.ch*. <http://embryology.ch/fr/embryogenese/gametogenese/>.
17. Huyghe, Eric. *STERILITE DU COUPLE : CONDUITE DE LA PREMIERE CONSULTATION*. p. 18.
18. « Quelle est la durée de vie d'un spermatozoïde avant et après l'éjaculation ? » *IVI France*, 26 février 2021, <https://ivi-fertilite.fr/blog/duree-de-vie-dun-spermatozoide/>.
19. « Infertilité · Inserm, La science pour la santé ». *Inserm*, <https://www.inserm.fr/dossier/infertilite/>.
20. « Les principaux polluants surveillés ». *Atmo Nouvelle-Aquitaine*, 13 mars 2017, <https://www.atmo-nouvelleaquitaine.org/article/les-principaux-polluants-surveilles>.

21. *Air Quality Now - Pollution Basics - Health effects*.
https://www.airqualitynow.eu/pollution_health_effects.php.
22. Qiu, Yang, et al. « Ambient Air Pollution and Male Fecundity: A Retrospective Analysis of Longitudinal Data from a Chinese Human Sperm Bank (2013-2018) ». *Environmental Research*, vol. 186, juillet 2020, p. 109528.
23. Menezo, Yves, et al. « The Negative Impact of the Environment on Methylation/Epigenetic Marking in Gametes and Embryos: A Plea for Action to Protect the Fertility of Future Generations ». *Molecular Reproduction and Development*, vol. 86, n° 10, octobre 2019, p. 1273-82.
24. Henry, Trenton D., et al. « Differential Impacts of Particulate Air Pollution Exposure on Early and Late Stages of Spermatogenesis ». *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol. 220, septembre 2021, p. 112419.
25. Yang, Tingting, et al. « Semen Quality and Windows of Susceptibility: A Case Study during COVID-19 Outbreak in China ». *Environmental Research*, vol. 197, juin 2021, p. 111085.
26. Qiu, Yang, et al. « Ambient Air Pollution and Male Fecundity: A Retrospective Analysis of Longitudinal Data from a Chinese Human Sperm Bank (2013-2018) ». *Environmental Research*, vol. 186, juillet 2020, p. 109528.
27. Zhou, Lixiao, et al. « Sperm MtDNA Copy Number, Telomere Length, and Seminal Spermatogenic Cells in Relation to Ambient Air Pollution: Results of a Cross-Sectional Study in Jing-Jin-Ji Region of China ». *Journal of Hazardous Materials*, vol. 406, mars 2021, p. 124308.
28. Wdowiak, Artur, et al. « Air Pollution and Semen Parameters in Men Seeking Fertility Treatment for the First Time ». *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health*, vol. 32, n° 3, juin 2019, p. 387-99.

29. Jurewicz, Joanna, et al. « The Relationship between Exposure to Air Pollution and Sperm Disomy ». *Environmental and Molecular Mutagenesis*, vol. 56, n° 1, janvier 2015, p. 50-59.
30. Santi, Daniele, et al. « Seasonal Variation of Semen Parameters Correlates with Environmental Temperature and Air Pollution: A Big Data Analysis over 6 Years ». *Environmental Pollution*, vol. 235, avril 2018, p. 806-13.
31. Carré, Julie, et al. « Does Air Pollution Play a Role in Infertility?: A Systematic Review ». *Environmental Health: A Global Access Science Source*, vol. 16, n° 1, juillet 2017, p. 82.
32. Radwan, Michał, et al. « Air Pollution and Human Sperm Sex Ratio ». *American Journal of Men's Health*, vol. 12, n° 4, juillet 2018, p. 907-12.
33. Hutz, R. J., et al. « Familiar and Novel Reproductive Endocrine Disruptors: Xenoestrogens, Dioxins and Nanoparticles ». *Current Trends in Endocrinology*, vol. 7, 2014, p. 111-22.
34. Han, Jae Woong, et al. « Male- and Female-Derived Somatic and Germ Cell-Specific Toxicity of Silver Nanoparticles in Mouse ». *Nanotoxicology*, vol. 10, n° 3, 2016, p. 361-73.
35. Asare, Nana, et al. « Cytotoxic and Genotoxic Effects of Silver Nanoparticles in Testicular Cells ». *Toxicology*, vol. 291, n° 1-3, janvier 2012, p. 65-72.
36. Braydich-Stolle, Laura, et al. « In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles in Mammalian Germline Stem Cells ». *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, vol. 88, n° 2, décembre 2005, p. 412-19.
37. Liu, Ying, Xiaojie Li, et al. « The Effects of Gold Nanoparticles on Leydig Cells and Male Reproductive Function in Mice ». *International Journal of Nanomedicine*, vol. 15, 2020, p. 9499-514.
38. Akhavan, Omid, et al. « Influence of Heavy Nanocrystals on Spermatozoa and Fertility of Mammals ». *Materials Science & Engineering. C, Materials for Biological Applications*, vol. 69, décembre 2016, p. 52-59.

39. Han, Zhe, et al. « Cytotoxic Effects of ZnO Nanoparticles on Mouse Testicular Cells ». *International Journal of Nanomedicine*, vol. 11, 2016, p. 5187-203.
40. Jovanović, Boris, et al. « The Effects of a Human Food Additive, Titanium Dioxide Nanoparticles E171, on *Drosophila Melanogaster* - a 20 Generation Dietary Exposure Experiment ». *Scientific Reports*, vol. 8, n° 1, décembre 2018, p. 17922.
41. Liu, Ying, Hongxia Li, et al. « Distribution and Biological Effects of Nanoparticles in the Reproductive System ». *Current Drug Metabolism*, vol. 17, n° 5, 2016, p. 478-96.
42. Rollerova, E., et al. « Titanium Dioxide Nanoparticles: Some Aspects of Toxicity/Focus on the Development ». *Endocrine Regulations*, vol. 49, n° 2, avril 2015, p. 97-112.
43. Santonastaso, Marianna, et al. « In Vitro Effects of Titanium Dioxide Nanoparticles (TiO₂NPs) on Cadmium Chloride (CdCl₂) Genotoxicity in Human Sperm Cells ». *Nanomaterials (Basel, Switzerland)*, vol. 10, n° 6, juin 2020, p. E1118.
44. Vassal, Mariana, et al. « Metal Oxide Nanoparticles: Evidence of Adverse Effects on the Male Reproductive System ». *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 22, n° 15, juillet 2021, p. 8061.
45. Audignon-Durand, Sabyne, et al. « Development of a Job-Exposure Matrix for Ultrafine Particle Exposure: The MatPUF JEM ». *Annals of Work Exposures and Health*, vol. 65, n° 5, juin 2021, p. 516-27.
46. Agarwal, Ashok, et al. « Male Infertility ». *Lancet (London, England)*, vol. 397, n° 10271, janvier 2021, p. 319-33.
47. *The Trusted Provider of Medical Information since 1899*. <https://www.msmanuals.com/>.
48. Boggia, B., et al. « Effects of Working Posture and Exposure to Traffic Pollutants on Sperm Quality ». *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 32, n° 5, mai 2009, p. 430-34.

49. Guven, A., et al. « Alterations in Semen Parameters of Toll Collectors Working at Motorways: Does Diesel Exposure Induce Detrimental Effects on Semen? » *Andrologia*, vol. 40, n° 6, décembre 2008, p. 346-51.
50. Lao, Xiang Qian, et al. « Exposure to Ambient Fine Particulate Matter and Semen Quality in Taiwan ». *Occupational and Environmental Medicine*, vol. 75, n° 2, février 2018, p. 148-54.
51. Ramdhan, Doni Hikmat, et al. « Nanoparticle-Rich Diesel Exhaust May Disrupt Testosterone Biosynthesis and Metabolism via Growth Hormone ». *Toxicology Letters*, vol. 191, n° 2-3, décembre 2009, p. 103-08.
52. Li, Chunmei, et al. « Effects of in Utero Exposure to Nanoparticle-Rich Diesel Exhaust on Testicular Function in Immature Male Rats ». *Toxicology Letters*, vol. 185, n° 1, février 2009, p. 1-8.
53. Rubes, Jiri, Sherry G. Selevan, Donald P. Evenson, et al. « Episodic Air Pollution Is Associated with Increased DNA Fragmentation in Human Sperm without Other Changes in Semen Quality ». *Human Reproduction (Oxford, England)*, vol. 20, n° 10, octobre 2005, p. 2776-83.
54. Rubes, Jiri, Sherry G. Selevan, Radim J. Sram, et al. « GSTM1 Genotype Influences the Susceptibility of Men to Sperm DNA Damage Associated with Exposure to Air Pollution ». *Mutation Research*, vol. 625, n° 1-2, décembre 2007, p. 20-28.
55. Deng, Zibing, et al. « Association between Air Pollution and Sperm Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Environmental Pollution (Barking, Essex: 1987)*, vol. 208, n° Pt B, janvier 2016, p. 663-69.
56. Meng, Ziqiang, et Wei Bai. « Oxidation Damage of Sulfur Dioxide on Testicles of Mice ». *Environmental Research*, vol. 96, n° 3, novembre 2004, p. 298-304.
57. Pasquiou, Anaïs, et al. « Occupational Exposure to Ultrafine Particles and Placental Histopathological Lesions: A Retrospective Study about 130 Cases ». *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 18, n° 23, décembre 2021, p. 12719.

58. Manangama, G., et al. « Maternal Occupational Exposures to Nanoscale Particles and Small for Gestational Age Outcome in the French Longitudinal Study of Children ». *Environment International*, vol. 122, janvier 2019, p. 322-29.
59. Kromhout H, Vermeulen RJERR. 2001. Application of job-exposure matrices in studies of the general population-some clues to their performance. 11:80-90.
60. Peters, Susan. « Although a Valuable Method in Occupational Epidemiology, Job-Exposure - Matrices Are No Magic Fix ». *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, vol. 46, n° 3, mai 2020, p. 231-34.
61. Martenies, Sheena E., et Melissa J. Perry. « Environmental and Occupational Pesticide Exposure and Human Sperm Parameters: A Systematic Review ». *Toxicology*, vol. 307, mai 2013, p. 66-73.

VIII – Annexes :

Dictionnaire des données – Spermogramme

| Variable | Définition | Format / min-max | Valeur de référence | Unité | Nombre de données manquantes |
|------------|--|-------------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|
| CD_LABOR | C'est pour nous pour faire le lien avec les patients | | | | |
| DT_SPERMO | Date du spermogramme | JJ/MM/AAAA | | | |
| NB_JRABST | Nombre de jour d'abstinence | Min = 0 Max = 90 | 2 à 7j | | 166 |
| VL_SPERM | Volume spermatique | Min = 0.3 Max = 12.8 | $\geq 1,4$ | ml | 92 |
| NUM_SPERM | Numération du spermogramme (nombre de spz) | Min = 0 Max = 270 | ≥ 16 | Millions par ml | 73 |
| NB_PH | pH | Min = 0 Max = 9 | $\geq 7,2$ | | 173 |
| PO_MOBA1H | Mobilité des spz de type a (bonne mobilité= progressifs rapides) | Min = 0 Max = 0.9 | Cf ci-dessous | % | 184 |
| PO_MOBB1H | Mobilité des spz de type b (mobilité moyenne=progressifs lents) | Min = 0 Max = 0.5 | Cf ci-dessous | % | 221 |
| PO_MOBC1H | Mobilité des spz de type c (mobiles sur place) | Min = 0 Max = 0.4 | Cf ci dessous | % | 206 |
| PO_IMMOB1H | Immobilisé | Min = 0 Max = 1 | Cf ci dessous | % | 204 |
| PO_VITALSP | Vitalité (pourcentage de spermatozoïdes vivants dans l'échantillon éjaculé) | Min = 0 Max = 0.87 | ≥ 54 | % | 281 |
| PO_FRMTYP | Nombre de formes typiques | Min = 0 Max = 0.73 | ≥ 23 | % | 263 |
| NB_IAM | Index d'anomalies multiples (=nombre total d'anomalies morphologiques/nombre de spermatozoïdes anormaux) | Min = 0 Max = 2.98 | $< 1,91$ | | 308 |

Pour la mobilité, les normes sont :
 Mobilité progressive (=a+b) $\geq 30\%$
 Mobilité totale (=a+b+c) $\geq 42\%$

Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines et caractéristiques spermatiques humaines

Les particules nanométriques font l'objet, depuis les dernières décennies, de nombreuses applications, tant au niveau de nos habitudes de vie au quotidien qu'au niveau professionnelle.

Leur impact en matière de santé suscite beaucoup d'interrogations à l'image des particules de l'air ambiant, dont de nombreuses études montrent leur influence négative.

Ce travail étudie l'effet de l'exposition en milieu professionnel aux particules ultrafines sur les caractéristiques spermatiques humaines chez les patients pris en charge au centre ARTEMIS, plateforme de prévention en santé environnementale dédiée à la reproduction du CHU de Bordeaux créée en 2016.

Les analyses ont été menées à partir d'une matrice emploi-exposition aux particules ultrafines élaborée par un groupe de travail et validé par des experts. Cette matrice fournit une estimation de l'exposition moyenne à une substance donnée pour tous les emplois définis par une profession et un secteur d'activité.

Nos travaux montraient globalement une discordance avec les augmentations de risque d'anomalies des caractéristiques spermatiques vis-à-vis d'exposition très probable aux PUF décrites dans la littérature scientifique. Les résultats, envers les différentes caractéristiques spermatiques, ne montrent pas d'association significatives.

Ces analyses doivent être poursuivies sur une population plus large et en développant des outils d'évaluation indirecte qui intègrent toutes les sources d'exposition de l'être humain.