

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1526

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Julie CARRÉ

le 15 avril 2016

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE SUR LES
RÉSULTATS DE LA FÉCONDATION *IN VITRO*

Directeur de thèse : Pr Jean PARINAUD

JURY

Monsieur le Professeur P. CARON

Président

Monsieur le Professeur J. PARINAUD

Assesseur

Monsieur le Professeur P. MERVIEL

Assesseur

Madame le Docteur F. LESOURD

Assesseur

Monsieur le Docteur R. LEANDRI

Suppléant

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2015

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE D.	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Doyen Honoraire	M. LAZORTES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. PUEL P.	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. BONAFE
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. LAZORTES F.
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. POURRAT
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. QUERLEU D.
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. ARNE JL
Professeur Honoraire	Mme PUEL J.	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU J.
Professeur Honoraire	M. GOUZI	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER G.
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE J.
Professeur Honoraire	M. PASCAL	Professeur Honoraire	M. PESSEY JJ.
Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN JP
Professeur Honoraire	M. BAYARD	Professeur Honoraire	M. GERAUD G.
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE	Professeur Honoraire	M. PLANTE P.
Professeur Honoraire	M. FABIE	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARRATERO	Professeur M. BOCCALON
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur B. MAZIERES
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur E. ARLET-SUAU
	Professeur J. SIMON

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. BUGAT Roland (C.E)	Cancérologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CARRIE Didier	Cardiologie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme GENESTAL Michèle	Réanimation Médicale
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAZIERES Julien	Pneumologie
M. FRAYSSE Bernard (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. LANG Thierry	Bio-statistique Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-Entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAVAUD Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MONROZIES Xavier	Gynécologie Obstétrique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie	P.U.	
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. PRADERE Bernard (C.E)	Chirurgie générale		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-Entérologie		

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis	Hépatogastro-Entérologie	M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique	M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
Mme HANAIRE Héliène (C.E)	Endocrinologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROSTAING Lionel (C.E).	Néphrologie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SALVAYRE Robert (C.E)	Biochimie		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale

Pr VIDAL Marc

Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L

Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H.	
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	M. BES Jean-Claude	Histologie - Embryologie
M. BIETH Eric	Génétique	M. CMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation	Mme CAUSSE Elisabeth	Biochimie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE Jill	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DUGUET Anne-Marie	Médecine Légale	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUPUI Philippe	Physiologie	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	M. GASQ David	Physiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. JALBERT Florian	Stomatologie et Maxillo-Faciale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	M. LAHARRAGUE Patrick	Hématologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
Mme LE TINNIER Anne	Médecine du Travail	Mme LAPRIE Anne	Cancérologie
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	Mme LEOBON Céline	Cytologie et histologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. LEPAGE Benoit	Bio-statistique
M. MONTOYA Richard	Physiologie	Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
Mme MOREAU Marion	Physiologie	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. PILLARD Fabien	Physiologie	Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRERE Marie-Françoise	Bactériologie Virologie	Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme RAGAB Janie	Biochimie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. TKACZUK Jean	Immunologie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie		
M. TAFANI Jean-André	Biophysique		
M. TREINER Emmanuel	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement	M. BISMUTH Serge	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire	Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maitres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BRILLAC Thierry
Dr ABITTEBOUL Yves
Dr CHICOULAA Bruno
Dr IRI-DELAHAYE Motoko

Dr BISMUTH Michel
Dr BOYER Pierre
Dr ANE Serge

A mon directeur de thèse

Je ne saurais assez vous remercier pour votre aide, toujours dans la bonne humeur.

Merci d'avoir cru en moi.

Merci de m'avoir soutenue et rassurée.

Et merci pour votre implication dans notre spécialité...

... nous avons vraiment une grande chance de vous avoir.

C'est avec un gros pincement au cœur que je quitterai le service.

A mon président du jury

Je suis passée dans votre service au tout début de mon internat et je n'aurais pas pu rêver meilleur accueil en arrivant à Toulouse. Vous m'avez toujours suivie et encouragée.

Merci d'avoir toujours été disponible quand j'en avais besoin.

Merci pour votre gentillesse et votre bienveillance.

Aux membres de mon jury

A Monsieur le Professeur Merviel. Un grand merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'avoir fait le déplacement depuis le Finistère. En espérant continuer de travailler avec vous dans les années à venir.

A Madame Lesourd. Merci pour vos enseignements. Merci d'avoir toujours pris le temps pour essayer de nous apprendre "les ficelles" de la PMA. Merci aussi pour votre bienveillance. Et merci pour les anecdotes, toujours hilarantes, que vous nous avez fait partager.

A Monsieur Léandri. Merci pour tes lumières et ton implication dans notre travail. Merci aussi pour ta gentillesse.

A mes parents, que dire? Merci d'avoir inconditionnellement cru en moi et de m'avoir soutenu tout au long de mes études. Merci mille fois pour tout ça et bien plus encore. Vous êtes mes piliers. J'ai une chance incroyable de vous avoir. Je vous aime. *A mon papa*, sans l'aide de qui le recueil de données aurait été beaucoup moins facile... *A ma maman*, avec qui le cordon ne sera jamais vraiment coupé...

A ma sœur, que j'admire. Merci d'avoir toujours été là pour moi, dans les mauvais moments comme dans les bons. Merci pour ton écoute. Merci de m'avoir tant de fois rassurée. Je t'aime très fort.

A Damien, mon gros dédédé du 29, ma boussole. Je ne trouve pas de mots assez forts pour te remercier de m'avoir toujours encouragée et de ne jamais avoir douté de moi. Je n'en trouve pas non plus pour te dire à quel point je t'aime.

A ma belle famille, merci pour votre grande gentillesse, votre soutien et votre bienveillance. Merci de m'avoir accueillie à bras ouverts et de toujours avoir tout fait pour que je me sente bien avec vous.

A Juliette, ma meilleure amie... Qui aurait cru quand nous nous sommes connues en 6ème que nous serions aussi amies aujourd'hui? J'ai beaucoup de chance de t'avoir à mes côtés, toi qui n'a jamais douté de moi et qui a toujours été d'une gentillesse, d'une compréhension et d'un soutien sans failles. Je t'aime fort. *Et à sa p'tite famille*, Jean-Marie et Oscar, avec qui j'espère avoir l'occasion passer de plus nombreux moments, merci.

A Carole, mon acolyte de la PMA... L'autre marseillaise, au caractère bien trempé... Merci pour ton amitié, merci pour tous les moments passés ensemble, qui ont toujours été une bouffée d'oxygène... Nos fous rires, nos (quelques) coups de gueules, nos discussions philosophico-psychologico-sociologiques, bref tout ça, m'ont fait le plus grand bien. J'espère que nous arriverons à garder ça!

A Marine, ma chère Marine. Nous avons cheminé ensemble sur la route sinueuse de l'internat. Merci de m'avoir épaulée. Merci aussi de m'avoir appris les bases du Bollywood, que je tacherai de mettre en pratique!

A la "FIV team", Pauline, Clélia, Hélène, Réda, Christophe et Anne-Sophie, merci pour ce super semestre!!! Je ne sais pas s'il aurait pu mieux se dérouler... A vrai dire, j'ai passé de tellement bons moments avec vous que je ne serais pas contre un petit (ou plutôt gros) rab! Ne changez rien, vous êtes au top.

Aux andrologues du service, merci pour votre disponibilité, votre pédagogie et votre patience. C'a toujours été un plaisir d'assister à vos consultations.

Au service de PMA, médecins, sages-femmes, techniciens de labo, secrétaires, aides soignantes... et à tous les autres si j'en oublie, merci pour tout. Vous contribuez à créer un vrai esprit de famille et faites de ce service un endroit où l'on se sent bien. J'ai adoré travailler avec vous tous.

A l'équipe de l'échographie, avec qui j'ai eu la chance de passer un semestre, merci pour votre (grande) patience, votre soutien et votre bonne humeur.

A Clémentine, Tiffany, Hélène, Pauline, Mélissa, Magali et Oriana, merci pour votre gentillesse et vos enseignements. Nous avons beaucoup de chance de vous avoir.

Aux "gygys", je suis contente de voir à quel point notre spécialité est bien représentée. Des filles brillantes, gentilles, drôles et ,accessoirement, jolies... Que demander de plus?!

Aux chefs de clinique et assistantes de la maternité, merci de toujours avoir été là pour me rassurer et répondre à mes (très nombreuses) questions, toujours avec gentillesse et bienveillance. Mention spéciale à Christelle et Marie-Charlotte, à qui je décerne la palme d'or de la patience!

Aux internes de GO, avec qui j'ai passé de parfois très longues gardes, merci pour votre aide et votre soutien, toujours dans la bonne humeur ou presque!

Aux PH de Toulouse, merci pour vos enseignements.

A toutes les autres personnes avec qui j'ai travaillé, merci d'avoir participé de près ou de loin à ma formation.

Table des matières

I Introduction.....	12
IA) La pollution atmosphérique.....	12
IA1) Composition.....	12
IA2) Recommandations françaises.....	14
IB) Effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine.....	15
IB1) Effets de la pollution atmosphérique sur la santé globale.....	15
IB2) Effets de la pollution atmosphérique sur la reproduction.....	16
IB3) Mécanismes physiopathologiques.....	28
II Matériel et méthodes.....	35
IIA) Schéma de l'étude.....	35
IIB) Population.....	37
IIC) Recueil de données.....	38
IIC1) Données relatives à l'exposition.....	38
IIC2) Données relatives aux couples.....	39
IID) Analyse statistique.....	40
III Résultats.....	41
IV Discussion.....	56
V Conclusion.....	61
Bibliographie.....	62
Annexes.....	75

I Introduction

IA) La pollution atmosphérique

La pollution atmosphérique a été largement étudiée ces dernières années du fait de son effet potentiellement néfaste, notamment sur la santé humaine. Elle représente aujourd'hui un problème de santé publique.

IA1) Composition

La pollution de l'air est une mixture complexe de différents polluants, dont la composition dépend des sources qui y contribuent (*Briggs, 2003; Ritz et al., 2008; Tsai et al., 2015; WHO, 2005*). La plupart de ces polluants dérive de l'activité de l'homme comme l'industrie, la production et l'utilisation d'énergie, les transports, les activités domestiques et l'incinération des déchets. Toutefois, certains peuvent également provenir de sources naturelles (érosion des sols, pollens, activité volcanique, feu de forêts, ...) (*Briggs, 2003; ORAMIP: les polluants de l'air*).

Dans les pays industrialisés, notamment dans les pays de l'Union Européenne, les principales sources d'émission de polluants sont les procédés de combustion:

- à haute température pour les procédés industriels ou l'incinération des déchets
- à plus basse température pour les véhicules motorisés et les activités domestiques (chauffage, cuisine, ...) (*Briggs, 2003*)

L'usure des matériaux, en particulier des véhicules motorisés (freins, pneus), peut également y contribuer (*Briggs, 2003; ORAMIP: les polluants de l'air; Tsai et al., 2015*).

En France et notamment en Midi-Pyrénées, les principaux polluants de l'air ambiant sont (*ORAMIP: les polluants de l'air; WHO, 2005*):

- le monoxyde de carbone (CO), composé gazeux formé par la combustion incomplète de matières organiques (gaz, charbon, fioul, bois, carburants). Il se transforme en dioxyde de carbone (CO₂) dans l'atmosphère
- le dioxyde d'azote (NO₂), qui appartient à la famille des oxydes d'azote (NO_x) et qui provient principalement du trafic automobile mais aussi des installations de combustion (chauffages, etc.)
- le dioxyde de soufre (SO₂), qui est issu de la combustion des énergies fossiles contenant des impuretés soufrées (charbon, fioul)
- l'ozone (O₃), formé par la réaction photochimique de certains polluants primaires présents dans les gaz d'échappement des véhicules motorisés (NO_x, CO par exemple) avec les rayonnements ultraviolets solaires. Sa formation est donc favorisée par des conditions de fort ensoleillement et de stagnation de l'air (*ORAMIP: les polluants de l'air*).
- les particules en suspension (PM), majoritairement issues de la combustion incomplète des combustibles fossiles, provenant essentiellement des gaz d'échappement des véhicules motorisés, surtout ceux fonctionnant au diesel (mais aussi incinération des déchets, sidérurgie, etc.) et de l'usure des matériaux (*Mesquita et al., 2015; ORAMIP: les polluants de l'air; Perin et al., 2010b; Ritz et al., 2008*). Il s'agit de corps carboniques de faible volume mais à large surface qui sont capables d'absorber des métaux lourds également issus de processus de combustion (chrome, cadmium, nickel, etc.) et de composés organiques, comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (*Frutos et al., 2014; ORAMIP: les polluants de l'air; WHO, 2005*). Ces derniers représentent une famille de composés organiques volatiles, constituée de molécules formées de 4 à 7 noyaux benzéniques, générées par la combustion de matière fossiles, notamment par les moteurs diesels. Les PM sont classées selon leur taille:

- les plus grosses (PM₁₀), mesurant moins de 10µm
- les plus fines (PM_{2,5}), mesurant moins de 2,5µm

Les différentes sources d'émission et la grande variété de polluants existants expliquent la complexité de la composition de la pollution atmosphérique ainsi que sa

variabilité spatiale, notamment en zone urbaine (*Briggs, 2003; Deffner et al., 2014; Tsai et al., 2015*).

IA2) Recommandations françaises

La pollution atmosphérique est devenue un véritable problème de santé publique du fait de son effet potentiellement néfaste sur la santé humaine. Des directives visant à l'amélioration de la qualité de l'air ont donc été émises au niveau international par l'Organisation Mondiale de la Santé (*WHO, 2005*), au niveau Européen (Directive 2008/50/CE) et au niveau de différents pays comme la France (Code de l'environnement). En France, la surveillance de la qualité de l'air est réalisée par des observatoires régionaux qui recueillent en temps réel, via des stations de mesure, les concentrations des principaux polluants atmosphériques dans l'air ambiant. Ils émettent ensuite quotidiennement un indice de qualité de l'air global et des sous-indices pour chaque polluant, tels que définis par la loi (Arrêté du 22 juillet 2004 relatif aux indices de la qualité de l'air; Décret n° 2010-1250 du 21 octobre 2010 relatif à la qualité de l'air; Arrêté du 21 décembre 2011 modifiant l'arrêté du 22 juillet 2004 relatif aux indices de la qualité de l'air). Des valeurs réglementaires à ne pas dépasser ont donc été définies pour chaque polluant atmosphérique à deux niveaux (annexes 1 et 2):

- à l'échelle d'une journée, avec:

- un seuil de recommandation et d'information de la population, qui correspond au niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine des groupes de personnes particulièrement sensibles (personnes âgées, enfants en bas âge, ...) et pour lequel des informations immédiates et adéquates sont nécessaires.

- un seuil d'alerte, qui correspond au niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine de l'ensemble de la population et à partir duquel des mesures doivent immédiatement être prises (*ORAMIP: les seuils d'alerte*).

En cas de dépassement de ces seuils, les observatoires régionaux ont pour rôle d'informer la population et de prodiguer des conseils afin de limiter leur exposition à court

terme, en accord avec la législation nationale (limitation des sorties, des activités physiques, etc.) (Avis du Haut Conseil de la Santé Publique du 15 novembre 2013; Arrêté du 20 août 2014 relatif aux recommandations sanitaires en vue de prévenir les effets de la pollution de l'air sur la santé).

- à l'échelle d'une année, avec des valeurs seuils pour la protection de la santé humaine.

Dans la région Midi-Pyrénées, c'est l'Observatoire Régional de l'Air en Midi-Pyrénées (ORAMIP) qui est chargé de la surveillance de la qualité de l'air. Malgré les recommandations, les seuils d'information et d'alerte sont régulièrement dépassés (ORAMIP: *historique des alertes*).

IB) Effets de la pollution atmosphérique sur la santé humaine

Depuis plusieurs dizaines d'années, la pollution atmosphérique a été fortement soupçonnée d'avoir un effet néfaste sur la santé de l'homme à de nombreux niveaux. Certaines études suggèrent même des effets possibles pour des concentrations de polluants inférieures aux valeurs réglementaires. Les mécanismes physiopathologiques impliqués sont par contre encore mal connus.

IB1) Effets de la pollution atmosphérique sur la santé globale

Le lien entre la santé et la pollution atmosphérique, du fait du grand nombre de facteurs confondants, est difficile à établir. De nombreuses études menées dans différents pays industrialisés ont mis en évidence un lien significatif entre le niveau de pollution de l'air et la morbi-mortalité, en particulier respiratoire et cardio-vasculaire, principalement par inhalation dans l'appareil respiratoire puis diffusion sanguine (Briggs, 2003; Deng et al., 2016; Hoek et al., 2013; Mesquita et al., 2015; Mohallem et al., 2004; Nieuwenhuijsen et al., 2014; Ogliari et al., 2013; Sram et al., 1996; Shah et al., 2013; Somers et al., 2011; Sram et al., 2005; WHO, 2005).

En Europe par exemple, le "projet ESCAPE" a été mis en place afin d'étudier les effets sur la santé de l'exposition à long terme à la pollution atmosphérique. Les différentes analyses menées ont permis de retrouver une association significative entre exposition au long court aux particules en suspension et mortalité (de cause naturelle) (*Beelen et al., 2014; Beelen et al., 2015*), morbi-mortalité cardio-vasculaire notamment en terme d'événements coronaires (*Wolf et al., 2015*) et morbidité du système respiratoire (cancer du poumon (*Raaschou-Nielsen et al., 2013*), fonction respiratoire (*Eeftens et al., 2014*)).

Ces constatations ont conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer, qui fait partie de l'OMS, à classer les gaz d'échappement des moteurs diesels comme des cancérigènes pour l'homme en 2012 (cancer du poumon et de la vessie).

Ces résultats, observés dans de un grand nombre de pays industrialisés, ont par ailleurs conduit à se poser la question de l'effet de la pollution de l'air sur d'autres systèmes, notamment sur le système reproducteur.

IB2) Effets de la pollution atmosphérique sur la reproduction

Dans la littérature, de nombreux auteurs ont étudié l'impact de la pollution atmosphérique sur la reproduction, en termes de fertilité et d'issue de grossesse. Les différentes études existantes ne sont pas toujours comparables car leur méthodologie n'est pas forcément similaire (polluants étudiés, population étudié, modalités de l'exposition, etc.). Toutefois, la plupart de ces études semble être en faveur d'un impact négatif de ces polluants sur la reproduction humaine.

IB2-1) Effets sur l'issue de la grossesse

L'existence d'une influence de la pollution de l'air sur l'issue des grossesses est fortement suspectée. En effet, l'embryon, notamment avant son implantation dans l'utérus, est très sensible à son environnement et une exposition à des toxiques est susceptible d'affecter sa croissance future et son potentiel de développement pré et post-implantatoire, donc l'issue de la grossesse voire la vie post-natale (*Fleming et al., 2004; Perin et al., 2010b*).

De même, la période de développement fœtal peut constituer une période de forte susceptibilité aux toxiques de la pollution atmosphérique (taux de prolifération cellulaire important, organogénèse, modifications métaboliques, etc.) (Ritz et al., 2002; Ritz et al., 2008).

Chez l'animal, les études menées par Veras et al. à Sao Paulo retrouvaient une augmentation significative du taux de pertes fœtales et un poids fœtal significativement plus faible, associés à des modifications de la morphologie fonctionnelle du placenta chez les souris exposées avant ou pendant la gestation (Veras et al., 2008; Veras et al., 2009).

Chez l'homme, l'exposition à la pollution atmosphérique semble également avoir un impact négatif sur l'issue des grossesses, avec plusieurs conséquences suggérées par différentes études: augmentation du taux de fausses couches (Di Ciaula et al., 2015; Frutos et al., 2014; Grenn et al., 2009) et de morts fœtales in-utéro (Pereira et al., 1998; Sram et al., 2005), augmentation du risque de prématurité (Ritz et al., 2007; Shah et al., 2011; Sram et al., 2005), association négative entre exposition à différents polluants atmosphériques principalement en début de grossesse et poids de naissance (Davdand et al., 2013; Hansen et al., 2008; Rocha E Silva et al., 2008; Shah et al., 2011; Sram et al., 1999; Sram et al., 2005; Stieb et al., 2012).

Enfin, certaines études rapportent un effet potentiellement tératogène de la pollution de l'air, comme Ritz et al. qui retrouvaient une relation dose-dépendante entre l'exposition au CO et à l'O3 au deuxième mois de grossesse et plusieurs types de malformations cardiaques (Ritz et al., 2002).

La constatation de l'existence d'un probable effet néfaste de la pollution atmosphérique sur la grossesse a amené à se poser la question de l'influence de la qualité de l'air sur la fertilité spontanée.

IB2-2) Effets sur la fertilité spontanée

Plusieurs études menées chez l'animal suggèrent un impact négatif de l'exposition à la pollution atmosphérique sur la fertilité spontanée (Foster et al., 2008; Frutos et al., 2015).

Par exemple, deux études ont été réalisées chez la souris dans la ville de Sao Paulo au Brésil, où le niveau de pollution atmosphérique est élevé. Mohallem et al. retrouvaient une diminution significative du nombre de nouveau-nés par souris et une augmentation significative du taux d'échec d'implantation embryonnaire chez les souris exposées à un air pollué en début de vie (*Mohallem et al., 2004*). Veras et al., quant à eux, rapportaient une augmentation significative du délai d'accouplement, ainsi qu'une diminution significative de l'index de fertilité (nombre de femelles enceintes/nombre femelles totales) (*Veras et al., 2009*) chez les couples de souris exposés à la pollution liée au trafic automobile.

Les études menées chez l'homme dans différents pays retrouvent des résultats concordants.

En République Tchèque, Slama et al. observaient un lien significatif entre diminution du taux de fécondité (taux de grossesses cliniques après le 1er cycle menstruel sans contraception) et exposition aux PM_{2,5} et NO₂ (*Slama et al., 2013*), alors que Dejmek et al. retrouvaient une association significativement négative entre taux de fécondité et exposition au SO₂ (*Dejmek et al., 2000*).

A Barcelone, Nieuwenhuijsen et al. (*Nieuwenhuijsen et al., 2014*) rapportaient une diminution du taux de fertilité (nombre de naissances vivantes pour 1000 femmes) associée à une augmentation du niveau de pollution de l'air, en particulier des PM₁₀.

Les mécanismes impliqués sont encore incertains, mais il semble que la pollution atmosphérique puisse avoir des effets néfastes à la fois sur le système de reproduction de l'homme et sur celui de la femme.

IB2-3) Effets sur les paramètres de reproduction masculins

Durant ces dizaines de dernières années, un déclin de la qualité du sperme a été observé dans les pays industrialisés (*De Rosa et al., 2003; Deng et al., 2016; Guven et al., 2008; Najafi et al., 2015; Rolland et al., 2013*). En France, dans leur étude menée entre 1989 et 2005 sur des hommes partenaires de femmes atteintes d'infertilité d'origine tubaire, Rolland et al. retrouvaient une diminution significative et continue de la numération

spermatique, du pourcentage de spermatozoïdes ayant une morphologie normale et une tendance non-significative à la diminution de la mobilité des spermatozoïdes (*Rolland et al., 2013*). Une des raisons pouvant expliquer cette altération semblait être l'exposition à des toxiques environnementaux et notamment à des polluants de l'air ambiant (*Jurewicz et al., 2009*). En effet, la littérature est riche concernant les effets de la pollution atmosphérique sur les paramètres spermatiques, suggérant une altération de la fertilité masculine secondaire à cette exposition.

Les études menées chez l'animal ont retrouvé un effet des différents polluants atmosphériques à plusieurs niveaux. *Ieradi et al.* rapportaient une augmentation des formes anormales de spermatozoïdes chez des souris exposées au trafic automobile (*Ieradi et al., 1996*). Dans leurs études, *Yoshida et al.* (*Yoshida et al., 1999*) et *Watanabe et al.* (*Watanabe et al., 2005*) retrouvaient une diminution significative de la production quotidienne de spermatozoïdes chez des souris et des rats, respectivement, exposés aux gaz d'échappement des véhicules diesels, ainsi que des effets sur leur tissu testiculaire avec une altération de la morphologie des tubes séminifères et des cellules de Leydig chez les souris exposées pour *Yoshida et al.* (*Yoshida et al., 1999*) et une diminution du nombre de cellules de Sertoli chez les rats exposés *in utero* pour *Watanabe et al.* (*Watanabe et al., 2005*).

Pour *Jeng et Yu*, la production spermatique journalière et la mobilité spermatique étaient significativement plus basses chez les souris après exposition prolongée à des HAP. Ils observaient par ailleurs des perturbations hormonales de l'axe gonadotrope (hypothalamo-hypophyso-testiculaire), avec une diminution de la testostéronémie et une augmentation du taux de l'hormone lutéinisante (LH) à la fin de la période d'exposition (*Jeng et Yu, 2008*). Un phénomène similaire était rapporté dans trois études menées chez le rat. Tout d'abord, *Watanabe et Oonuki* décrivaient une diminution significative de la production journalière de spermatozoïdes dans un groupe de rats exposé aux gaz d'échappement diesel, associée à une augmentation des taux d'œstrogènes et de testostérone et à une diminution significative des taux de LH et de l'hormone folliculo-stimulante (FSH). Ils rapportaient par ailleurs des modifications morphologiques des cellules germinales dans les tubes séminifères des rats exposés, avec notamment une augmentation du nombre de cellules dégénératives entre le stade spermatocyte et spermatide (*Watanabe et Oonuki, 1999*). Ensuite, *Tsukue et al.* observaient des modifications hormonales dans un groupe de rats exposé aux gaz

d'échappement diesel avec une augmentation significative de la testostéronémie et du taux de LH, associées à des modifications du poids des glandes sexuelles accessoires (prostate, vésicules séminales, etc.) (Tsukue et al., 2001). Enfin, Inyang et al. retrouvaient une diminution significative de la testostéronémie associée à une augmentation du taux de LH chez des rats exposés à un type d'HAP (le benzo(a)pyrène). Ils notaient par ailleurs une diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles progressifs dans le groupe exposé (Inyang et al., 2003).

Enfin, certains auteurs mettent en avant un possible effet de la pollution atmosphérique sur l'ADN des spermatozoïdes (Somers et al., 2011). Par exemple, dans leur étude, Yauk et al. observaient une augmentation significative de l'altération de l'ADN des spermatozoïdes (cassures) et une modification de la méthylation de l'ADN spermatique (hyperméthylation) de souris exposées à la pollution de l'air ambiant dans une ville canadienne (Yauk et al., 2008). Ces observations étaient associées à une augmentation significative du taux de mutations retrouvées dans l'ADN des spermatozoïdes (surtout au niveau de loci de séquences répétées d'ADN). Ce dernier phénomène, également rapporté par Somers et al., soulève le problème de possibles mutations génétiques de l'ADN des cellules de la lignée germinale (spermatozoïdes dans ce cas), transmissibles à la descendance (Somers et al., 2002; Somers et al., 2004; Somers et al., 2009).

En parallèle de ces résultats observés chez l'animal, les études menées chez l'homme retrouvent des résultats concordants, en faveur d'un effet néfaste de la pollution atmosphérique sur le système de reproduction masculin. La littérature sur ce sujet est riche, mais les différentes études ne sont pas toujours comparables car, du fait de l'existence d'un nombre important de polluants de l'air, elles ne concernent pas forcément la ou les mêmes molécules, et leurs méthodologies sont souvent différentes (population étudiée, durée d'exposition, période d'exposition, etc.). Leurs résultats sont par ailleurs quelques fois discordants.

Néanmoins, la plupart des articles retrouve une altération des paramètres spermatiques suite à une exposition à la pollution atmosphérique, témoignant d'une diminution de la qualité des spermatozoïdes. Il s'agit d'une diminution de la mobilité des spermatozoïdes (De Rosa et al., 2003; Deng et al., 2016; Guven et al., 2008; Hammoud et al.,

2010; Najafi et al., 2015; Selevan et al., 2000; Somers et al., 2011; Sram et al., 1999; Wijesekara et al., 2015), voire de la qualité de leur mouvement (De Rosa et al., 2003; Deng et al., 2016). L'altération de la morphologie des spermatozoïdes avec une diminution du pourcentage de formes normales, notamment au niveau de la morphologie de la tête, est également fréquemment rapportée (Deng et al., 2016; Figa-Talamanca et al., 1996; Gaspari et al., 2003; Guven et al., 2008; Hansen et al., 2010; Hsu et al., 2006; Radwan et al., 2015; Selevan et al., 2000; Somers et al., 2011; Sram et al., 1999; Wijesekara et al., 2015). Concernant la numération des spermatozoïdes, les résultats sont discordants, avec certaines études qui décrivent une diminution significative de la numération des spermatozoïdes dans le sperme suite à l'exposition à certains polluants atmosphériques (Deng et al., 2016; Guven et al., 2008; Hsu et al., 2006; Sokol et al., 2006; Somers et al., 2011), et d'autres qui n'observent pas d'effet significatif (Hansen et al., 2010, Rubes et al., 2005, Selevan et al., 2000). Il en va de même pour la vitalité des spermatozoïdes, avec un petit nombre d'études retrouvant un effet significativement négatif de la pollution de l'air sur ce paramètre (De Rosa et al., 2003; Wijesekara et al., 2015).

Par exemple, dans leur étude, Guven et al. comparaient les paramètres spermatiques d'un groupe exposé aux gaz d'échappement des véhicules diesels (hommes travaillant dans des stations de péage sur l'autoroute) à un groupe non-exposé. Ils retrouvaient dans le groupe exposé une diminution significative de la numération des spermatozoïdes, de leur mobilité, du pourcentage de formes normales et du pourcentage de spermatozoïdes avec anomalie de la tête (Guven et al., 2008). Selevan et al., quant à eux, étudiaient les paramètres spermatiques de jeunes hommes en bonne santé dans deux régions de République Tchèque, une région de production de charbon avec des niveaux plus élevés de pollution atmosphérique (Teplice) et une région moins polluée (Prachatice). Ils observaient une association significativement négative entre mobilité des spermatozoïdes et exposition à de hauts niveaux de pollution atmosphérique. Il en allait de même pour la morphologie des spermatozoïdes et notamment de leur tête. Aucune association significative n'était en revanche observée entre pollution de l'air et numération des spermatozoïdes (Selevan et al., 2000).

Dans cette même étude, les auteurs retrouvaient une augmentation significative du pourcentage de spermatozoïdes avec une chromatine anormale (anomalie de la compaction)

chez les hommes exposés à des niveaux élevés de pollution atmosphérique (*Selevan et al., 2000*). Cette observation était également rapportée dans plusieurs autres articles, notamment par Rubes et al., dont l'étude portait sur la même population d'hommes tchèques, et qui observaient une association significative entre exposition à des niveaux élevés de pollution atmosphérique et altération de la structure de la chromatine des noyaux des spermatozoïdes (*Rubes et al., 2005*). Ces études suggèrent donc que la pollution atmosphérique pourrait altérer l'ADN des spermatozoïdes (*De Rosa et al., 2003; Evenson et al., 2005; Najafi et al., 2015; Rubes et al., 2005; Somers et al., 2011; Sram et al., 1999*).

En parallèle de ces observations, d'autres auteurs rapportent également un possible effet de la pollution de l'air sur le génome des spermatozoïdes mais à l'échelle chromosomique (*Jurewicz et al., 2014; Somers et al., 2011*). Par exemple, Jurewicz et al. ont mesuré le taux d'aneuploïdie dans les spermatozoïdes d'hommes polonais consultant pour infertilité avec une numération spermatique normale (> ou = 15 millions/ml). Ils observaient, après ajustement, une association significative entre taux d'aneuploïdie des spermatozoïdes et exposition à certains polluants de l'air (notamment disomie Y et PM_{2,5} et disomie 21 et PM₁₀ et PM_{2,5}) (*Jurewicz et al., 2014*).

Enfin, comme chez l'animal, un petit nombre d'auteurs rapporte une modification des taux circulants d'hormones de l'axe gonadotrope, secondaire à l'exposition à la pollution atmosphérique. Dans leur étude, De Rosa et al. comparaient un groupe d'hommes exposés (travaillant dans une station de péage sur l'autoroute) à un groupe contrôle. En plus d'une altération de tous les paramètres spermatiques (en-dehors du volume de l'éjaculat et de la numération des spermatozoïdes), ils observaient un niveau significativement plus élevé de FSH dans le groupe exposé, bien que restant dans les valeurs normales (*De Rosa et al., 2003*). Dans leur étude, Radwan et al. (*Radwan et al., 2015*) retrouvaient quant à eux une association négative entre taux de testostérone et exposition à certains polluants de l'air (PM₁₀, PM_{2,5}, CO et NO_x) chez des hommes ayant les mêmes caractéristiques que dans l'article précédemment cité de Jurewicz et al. (*Jurewicz et al., 2014*).

La suspicion d'un effet néfaste de la pollution atmosphérique sur les paramètres de reproduction masculins est donc forte. Elle pourrait ainsi favoriser une baisse de la fertilité masculine. Qu'en est-il de la fertilité féminine?

IB2-4) Effets sur les paramètres de reproduction féminins

Contrairement au versant masculin, l'impact de la pollution atmosphérique sur les paramètres de reproduction féminins en fertilité spontanée a été très peu étudié. Cela peut s'expliquer par les difficultés que de telles études présentent. En effet, s'il est aisé de recueillir et d'étudier les gamètes masculins, il n'en va pas de même pour les gamètes féminins. Un petit nombre d'auteurs se sont toutefois penchés sur le sujet.

Dans l'étude de Veras et al., un groupe de souris était exposé à l'air pollué par le trafic automobile de Sao Paulo et comparé à un groupe de souris exposé à un air filtré, donc moins pollué. Les auteurs observaient, dans le groupe exposé, une altération des cycles menstruels avec un allongement significatif de la durée des cycles, ainsi qu'une diminution du nombre de follicules antraux, sans effet significatif sur les follicules à d'autres stades de développement (Veras et al., 2009). Ils concluaient donc à un effet potentiellement ovario-toxique des polluants de l'air. L'étude de Ogliari et al. portait quant à elle sur des souris femelles exposées aux gaz d'échappement diesel (notamment aux PM_{2,5}) à Sao Paulo, *in utero* et/ou pendant la période post-natale, comparées à des souris non-exposées. L'examen de leurs ovaires montrait une diminution significative de la proportion de follicules primordiaux chez toutes les souris exposées, quelle que soit la période. Les auteurs concluaient ainsi à une possible diminution de la réserve ovarienne et donc du potentiel de reproduction des souris, secondaire à une exposition aux gaz d'échappement diesel et notamment aux PM_{2,5} (Ogliari et al., 2013).

Les études menées chez la femme sont peu nombreuses. Deux études ont observé la longueur des cycles menstruels chez des femmes travaillant dans l'industrie pétrochimique en Chine exposées à des solvants organiques, notamment au benzène (hydrocarbure aromatique monocyclique très volatil), comparées à des femmes non-exposées. Thurston et al. retrouvaient une augmentation du pourcentage de femmes avec anomalie de la durée du cycle menstruel (moins de 21 ou plus de 35 jours) dans le groupe exposé (Thurston et al., 2000) et Cho et al. décrivaient une fréquence plus importante de femmes avec oligoménorrhée (cycles menstruels de plus de 35 jours) dans le groupe exposé, qui augmentait avec la durée du travail en milieu exposé (Cho et al., 2001).

Tomei et al. ont quant à eux étudié l'impact de l'exposition aux polluants chez des femmes agents de police chargées du trafic à Rome, notamment au niveau du taux plasmatique d'estradiol, comparées à un groupe contrôle. Ils observaient un niveau moyen d'estradiol significativement plus bas dans le groupe exposé, en première partie (phase folliculaire) et deuxième partie (phase lutéale) de cycle, mais pas en milieu de cycle (phase ovulatoire). Même s'ils ne notaient pas de différence significative sur la fréquence des troubles du cycle menstruel entre les deux groupes, les auteurs suggéraient que ces modifications hormonales pourraient altérer l'ovulation des femmes exposées (Tomei et al., 2006).

Enfin, dans une étude récente, Mahalingaiah et al. comparaient la fertilité spontanée de plus de 36000 infirmières en fonction de leur exposition à la pollution atmosphérique sur leur lieu d'habitation. En analyse multivariée, ils notaient une association significativement négative entre fertilité et proximité du lieu d'habitation d'un axe routier, et entre fertilité et augmentation des taux de PM_{2,5-10}. Ils concluaient donc à un effet potentiellement délétère de la pollution de l'air sur la fertilité féminine (Mahalingaiah et al., 2016).

Si elles ne sont pas nombreuses, ces différentes études laissent quand même penser que la pollution atmosphérique pourrait avoir un impact sur les paramètres de reproduction féminins, notamment au niveau ovarien.

L'ensemble de la littérature semble donc être en faveur d'un effet négatif de la pollution atmosphérique sur la reproduction humaine, en termes d'issue de grossesse et de fertilité spontanée. Un effet néfaste est-il également suspecté en procréation médicalement assistée (PMA), en particulier avec les techniques de fécondation *in vitro* (FIV)?

IB2-3) Effet de la pollution atmosphérique en procréation médicalement assistée

IB2-3-1) Rappel

Pour rappel, la procréation médicalement assistée correspond aux techniques médicales permettant d'aider des couples infertiles à concevoir un enfant. Ce terme regroupe les inséminations intra-utérines de spermatozoïdes et les techniques de fécondation *in vitro* et transfert d'embryon classique et avec injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde (FIV-ICSI). Le reste de cet exposé ne concernera que ces deux dernières techniques.

Les techniques de FIV consistent à mettre les gamètes masculins et féminins en contact au laboratoire afin d'obtenir un ou plusieurs embryons, qui seront cultivés pendant plusieurs jours puis transférés dans la cavité utérine de la femme (en général à J2, J3). Les principales indications de FIV classique sont les échecs d'insémination, l'infertilité d'origine tubaire, l'endométriose sévère et les altérations des paramètres spermatiques ne permettant pas de réaliser des inséminations de spermatozoïdes. Les principales indications de FIV-ICSI sont les échecs des autres techniques de PMA et les causes masculines avec altération sévère des paramètres spermatiques ne permettant pas de réaliser une autre technique.

L'une des premières étapes des protocoles de FIV est la stimulation de la croissance de plusieurs follicules ovariens, qui sont les structures contenant le gamète féminin (ovocyte), par une injection quotidienne de FSH exogène. Un monitoring de la stimulation est alors mis en place et une fois que les follicules ont atteint une taille satisfaisante (follicules matures), l'ovulation de la femme est déclenchée et les ovocytes sont recueillis 36 heures après au bloc opératoire par voie vaginale sous anesthésie locale par ponction ovarienne et aspiration du liquide folliculaire. Les gamètes masculins (spermatozoïdes) sont recueillis le jour-même au laboratoire, et le sperme est préparé afin de sélectionner les spermatozoïdes mobiles progressifs, qui sont ceux qui sont les plus féconds. La fécondation a donc lieu au laboratoire, par mise en contact des ovocytes avec un certain nombre de spermatozoïdes pour la FIV classique, et par injection dans l'ovocyte d'un spermatozoïde sélectionné pour la FIV-ICSI. Les embryons obtenus sont mis en culture pendant plusieurs jours, puis un ou plusieurs embryons, qui ont les critères morphologiques

les plus satisfaisants et qui sont donc censé avoir un potentiel d'implantation plus élevé, sont transférés dans l'utérus de la patiente.

IB2-3-2) Etat des lieux de la littérature

L'influence des facteurs environnementaux sur les résultats de la PMA, en particulier sur les techniques de fécondation in vitro, a été suspectée depuis de nombreuses années (*Younglai et al., 2005*), mais les effets spécifiques de la pollution atmosphérique sur la FIV ont été peu étudiés dans la littérature (*Frutos et al., 2014*).

Dans leur étude, Legro et al. ont évalué l'effet des différents polluants atmosphériques (SO₂, NO₂, O₃, PM_{2,5} et PM₁₀) chez des femmes bénéficiant de leur premier cycle de FIV, du premier jour de traitement de stimulation ovarienne par gonadotrophines jusqu'au jour de l'accouchement en cas de grossesse. Ils retrouvaient une association significativement négative entre concentrations de NO₂ et taux de naissances vivantes. Cet effet était observé pour toutes les périodes du cycle de FIV, mais était plus fort en cas d'augmentation des concentrations de NO₂ entre le jour du transfert embryonnaire et le jour du test de grossesse. Aucun effet significatif n'était observé sur le taux de naissances vivantes pour les autres polluants après ajustement. Ces résultats sont donc en faveur d'un effet néfaste du NO₂ sur les résultats de la FIV (*Legro et al., 2010*).

Par ailleurs, dans leur étude portant sur l'impact d'une exposition de courte durée (14 jours après la date des dernières règles) aux grosses particules (PM₁₀) sur les résultats de la FIV avec transfert d'embryon, Perin et al. ne notaient pas d'influence de l'exposition aux PM₁₀ sur les paramètres de stimulation ovarienne (nombre de jours de traitement, réponse ovarienne, etc.), sur les paramètres biologiques (nombre d'ovocytes recueillis, etc.), ou sur le taux d'implantation embryonnaire et de grossesse. Ils retrouvaient en revanche une augmentation du taux de fausses couches précoces chez les femmes exposées aux plus fortes concentrations de PM₁₀ (*Perin et al., 2010b*). Cette observation est concordante avec une autre étude menée par cette même équipe qui évaluait l'effet sur l'issue de la grossesse d'une exposition à de fortes concentrations de grosses particules (PM₁₀) pendant la phase folliculaire (les 14 jours suivant la date des dernières règles) du cycle ovarien pré-

conceptionnel de femmes ayant bénéficié d'une FIV avec transfert d'embryon en comparaison à des femmes ayant obtenu une grossesse spontanément. Les auteurs observaient une augmentation significative du taux de fausses couches au premier trimestre chez les femmes exposées aux plus fortes concentrations de PM10 dans les deux groupes. Le risque de fausses couches précoces semblait donc être augmenté quel que soit le mode de conception en cas d'exposition à de fortes concentrations de PM10 pendant la phase folliculaire du cycle pré-conceptionnel (*Perin et al., 2010a*).

Enfin, dans leur étude menée chez la souris, Maluf et al. ont évalué l'effet de l'exposition aux particules fines (PM2,5) sur le développement d'embryons obtenus par FIV puis soumis à une culture embryonnaire, issus de souris femelles exposées aux particules fines pendant la période pré ou post-natale, en comparaison à des souris non-exposées. Ils ne retrouvaient pas de différence entre les 2 groupes de souris en termes de réponse ovarienne à la stimulation. Ils ne notaient pas non plus d'effet négatif de l'exposition aux PM2,5 sur le développement embryonnaire précoce (pas de diminution du nombre de blastocystes au 5ème jour de culture embryonnaire), mais observaient par contre un effet significatif de l'exposition aux PM2,5 sur la morphologie des blastocystes (*Maluf et al., 2009*). Ces paramètres morphologiques ont été décrits comme étant des marqueurs du potentiel de développement embryonnaire pré et post-implantatoire. Leur altération pourrait donc être responsable d'un échec d'implantation embryonnaire ou d'une augmentation du risque de fausse couche (*Fleming et al., 2004; Januario et al., 2008; Kovacic et al., 2004; Maluf et al., 2009; Richter et al., 2001; Perin et al., 2008; Perin et al., 2010a; Perin et al., 2010b*).

Malgré le petit nombre d'articles sur le sujet, l'existence d'un effet néfaste de la pollution atmosphérique sur les résultats des techniques de fécondation *in vitro* avec transfert d'embryon est suspecté, mais d'autres études sont nécessaires afin de préciser cet effet.

IB3) Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques conduisant à un effet négatif de la pollution atmosphérique sur la reproduction, notamment en PMA, sont mal connus.

Dans la littérature, trois mécanismes possibles sont avancés: les modifications hormonales par action de perturbateur endocrinien, l'induction d'un stress oxydant et l'altération de l'ADN cellulaire.

IB3- 1) Les modifications hormonales par action de perturbateur endocrinien

Un perturbateur endocrinien est une substance ou un mélange exogène possédant des propriétés susceptibles d'induire une perturbation endocrinienne dans un organisme intact en mimant l'action d'une hormone (effet agoniste), empêchant la fixation d'une hormone à son récepteur (effet antagoniste) ou perturbant la production ou la régulation des hormones ou de leur récepteur (*Younglai et al., 2005*).

Dans la littérature, les polluants de l'air sont décrits comme des perturbateurs endocriniens, en particulier les HAP et les métaux lourds (Cu, Pb, Zn, *etc.*) contenus dans les PM, surtout celles issues des gaz d'échappement des véhicules diesel (*De Rosa et al., 2003; Fathi Najafi et al., 2015; Guven et al., 2008; Hammoud et al., 2010, Sram et al., 2005; Takeda et al., 2004; Veras et al., 2009; Wang et al., 2003*). Ils pourraient avoir une activité oestrogénique, anti-oestrogénique et/ou anti-androgénique (*Guven et al., 2008; Han et al., 2010; Izawa et al., 2007; Tomei et al., 2006; Noguchi et al., 2007; Ogliari et al., 2013; Oh et al., 2008; Okamura et al., 2002; Sram et al., 2005; Takeda et al., 2004; Taneda et al., 2000; Taneda et al., 2004; Wang et al., 2003*).

En effet, plusieurs auteurs ont rapporté que certains composés contenus dans les gaz d'échappement diesel avaient une activité hormonale *in vitro* (*Kizu et al., 2003; Li et al., 2006; Meek, 1998; Okamura et al., 2002; Taneda et al., 2002; Yoshida et al., 2007*) et *in vivo* (*Li et al., 2006; Noguchi et al., 2007; Tsukue et al., 2001; Watanabe et Oonuki, 1999; Watanabe et al., 2005; Yoshida et al., 1999*). Par exemple, parmi les études menées *in vitro*, Kizu et al. décrivaient une activité anti-androgénique de certains composés des particules

issues de gaz d'échappement diesel dans des cellules humaines PC3/AR provenant de cancer de la prostate (Kizu *et al.*, 2003), et Okamura *et al.* rapportaient une activité anti-oestrogénique de composés similaires dans des cellules humaines MCF-7 issues de cancer du sein (Okamura *et al.*, 2002). *In vivo*, les études précédemment citées menées chez le rat par Jeng *et Yu* (Jeng *et Yu*, 2008), Inyang *et al.* (Inyang *et al.*, 2003), Watanabe *et Oonuki* (Watanabe *et Oonuki*, 1999) et Tsukue *et al.* (Tsukue *et al.*, 2001), retrouvaient des modifications significatives des taux circulants de stéroïdes sexuels et gonadotrophines dans les groupes exposés aux gaz d'échappement diesel, associées à une diminution de la production journalière de spermatozoïdes, traduisant une inhibition de la spermatogenèse pour Jeng *et Yu*, Inyang *et al.* et Watanabe *et Oonuki* (Inyang *et al.*, 2003, Jeng *et Yu*, 2008, Watanabe *et Oonuki*, 1999), ainsi qu'à des modifications morphologiques des cellules germinales dans les tubes séminifères pour Tsukue *et al.* (Tsukue *et al.*, 2001). De même, dans leur étude menée chez la souris, Yoshida *et al.* rapportaient une diminution significative du niveau d'expression de l'ARN messenger des récepteurs à la LH dans les cellules de Leydig chez le groupe exposé aux gaz d'échappement diesel, associée à une altération de la morphologie des tubes séminifères et des cellules de Leydig (Yoshida *et al.*, 1999).

Chez l'homme, un petit nombre d'études, précédemment citées, décrivent une modification des taux circulants d'hormones de l'axe gonadotrope, secondaire à l'exposition à la pollution atmosphérique. Par exemple, De Rosa *et al.* retrouvaient une altération des paramètres du sperme, associée à un niveau significativement plus élevé de FSH dans le groupe exposé aux gaz d'échappement, bien que restant dans les valeurs normales (De Rosa *et al.*, 2003) et Radwan *et al.* rapportaient une association négative entre taux de testostérone et exposition à certains polluants de l'air (PM10, PM2,5, CO et NOx) (Radwan *et al.*, 2015).

L'ensemble de ces résultats suggère que la pollution atmosphérique, en particulier les composés contenus dans les gaz d'échappement diesel, pourrait agir comme un perturbateur endocrinien au niveau l'axe gonadotrope ou directement au niveau du tissu gonadique. Il en résulterait donc une modification des taux de stéroïdes sexuels, conduisant à une altération du développement ou du maintien du tissu gonadique ainsi qu'à une interférence avec la folliculogenèse ou la spermatogenèse (Hsu *et al.*, 2006; Januario *et al.*, 2010; Li *et al.*, 2006; Rengaraj *et al.*, 2015; Yoshida *et al.*, 2007).

Ces perturbations hormonales pourraient être induites par une liaison des polluants de l'air, en particulier des HAP, aux récepteurs des œstrogènes (*Meek, 1998; Misaki et al., 2008; Oh et al., 2008; Taneda et al., 2004*), ou aux récepteurs des androgènes (*Kizu et al., 2003; Owens et al., 2006; Taneda et al., 2004*), avec une activité de stimulation (effet agoniste) ou d'inhibition (effet antagoniste) de ces récepteurs.

Elles pourraient également résulter d'une activation de la voie du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (AhR). Il s'agit d'un facteur de transcription activé par un grand nombre de ligands, dont les HAP (*Barouki et al., 2012; Beischlag et al., 2008*). Il est impliqué dans de nombreux processus cellulaires physiologiques. Par exemple, au niveau du système reproductif féminin, il pourrait réguler la croissance des follicules ovariens, moduler la stéroïdogenèse ovarienne et jouer un rôle dans l'ovulation (*Hernandez-Ochoa et al., 2009*). Il semble également relayer la toxicité de certains ligands, comme les HAP, notamment au plan du système reproductif, au niveau duquel il pourrait être un des médiateurs des perturbations hormonales stéroïdiennes et ainsi de la fertilité (*Fukuzawa et al., 2003; Izawa et al., 2007a; Izawa et al., 2007b; Kizu et al., 2003; Meek, 1998; Misaki et al., 2008; Oglari et al., 2013; Okamura et al., 2002; Revel et al., 2001; Shanle et al., 2011; Slama et al., 2008; Takeda et al., 2004; Yoshida et al., 2007*).

Par exemple, dans leur étude menée chez la souris mâle, *Izawa et al.* rapportaient une diminution de la production journalière de spermatozoïdes, une augmentation des anomalies morphologiques des spermatozoïdes et une diminution de leur vitalité, ainsi qu'une augmentation significative de la testostéronémie dans le groupe exposé à des gaz d'échappement diesel, associés à une augmentation significative de l'index d'activité de l'AhR (*Izawa et al., 2007b*). Dans une autre étude, cette même équipe décrivait des résultats similaires en termes de paramètres spermatiques et de modifications hormonales chez des souches de souris ayant une forte réponse à l'AhR, exposées à des particules issues des gaz d'échappement diesel, associés à une augmentation de l'activité de l'AhR (*Izawa et al., 2007b*).

IB3-2) L'induction d'un stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un état résultant d'un déséquilibre dans la balance entre substances anti et substances pro-oxydantes, en faveur de ces dernières. Il peut être dû à un excès de production d'espèces oxygénées activées (EOA), ou à un déficit en substances anti-oxydantes. Les EOA sont des molécules constituées d'un électron non-apparié, ce qui les rend très réactives (peroxyde d'hydrogène, anion superoxyde, etc.). En effet, elles peuvent réagir avec n'importe quelle molécule de leur entourage pour leur voler un électron, et ainsi les endommager, entraînant des dommages cellulaires (*Kelly, 2003*).

Les principales cibles biologiques des EOA sont (*Agarwal et al., 2011; Arbak et al., 2004; Haleng et al., 2007*):

- l'ADN, cible privilégiée, dont l'oxydation des bases peut être à l'origine de cassures des brins d'ADN et de mutations, conduisant à une altération du message génétique.
- les protéines, au niveau desquels une oxydation par les EOA, peut entraîner des dommages irréparables, conduisant à des modifications fonctionnelles importantes (non-reconnaissance d'un récepteur par un ligand, perte d'activité enzymatique). Par ailleurs, certaines protéines oxydées sont peu dégradées et forment des agrégats qui peuvent s'accumuler dans les cellules et dans le compartiment extracellulaire.
- les lipides membranaires, dont la peroxydation entraîne une altération de la fluidité membranaire, qui conduit à la mort cellulaire.
- les lipoprotéines, notamment les LDL, rendus immunogènes par leur oxydation et ainsi aptes à activer la voie classique du complément et à générer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages (*Haleng et al., 2007*).

La plupart des polluants atmosphériques sont des EOA, comme le NO₂, ou capables de générer des EOA, comme l'O₃ ou les PM, via les métaux lourds et les PAH qu'ils contiennent. En effet, ils peuvent être transformés par le CYP450 dihydro-déshydrogénase, ce qui conduit à la formation de quinones redox, qui catalysent des réactions de transfert d'électrons, entraînant une production d'EOA (*Agarwal et al., 2011; Arbak et al., 2004; Cho et al., 2005; Sklorz et al., 2007*).

En cas d'action au niveau du tissu gonadique, ces EOA issues des polluants atmosphériques pourraient altérer les cellules germinales ou somatiques, et ainsi la fertilité (Agarwal et al., 2006; De Kok et al., 2006; Deng et al., 2016; Slama et al., 2008).

Sur le versant masculin, plusieurs études décrivent les effets potentiellement néfastes du stress oxydant sur les spermatozoïdes. Si une certaine quantité d'EOA est nécessaire pour le fonctionnement physiologique des spermatozoïdes, notamment pour le processus de fécondation, leur présence en excès pourrait causer des dommages au sein des spermatozoïdes. En effet, la membrane spermatique est constituée d'une grande quantité d'acides gras polyinsaturés qui maintiennent sa fluidité, ce qui les rend très susceptibles au stress oxydant. La peroxydation de ces acides gras conduirait à une perte de cette fluidité, ainsi qu'à une diminution de l'activité des enzymes membranaires et des canaux ioniques, et pourrait donc altérer la mobilité des spermatozoïdes et certains mécanismes nécessaires à la fécondation de l'ovocyte. Par ailleurs, la peroxydation des bases de l'ADN spermatique pourrait entraîner des cassures des brins d'ADN et des mutations génétiques, conduisant à une diminution du potentiel de fécondation du spermatozoïde ainsi qu'à une altération ultérieure du développement embryonnaire. L'oxydation des protéines induite par les EOA pourrait également endommager la fonction du spermatozoïde par clivage des chaînes polypeptidiques et accumulation d'agrégats protidiques. Enfin, les EOA pourraient initier les réactions en chaîne conduisant à l'apoptose, notamment par altération de l'intégrité membranaire des mitochondries. Ce processus pourrait être accéléré par les dommages induits au niveau de l'ADN et de la membrane spermatique. Ceci conduirait à une diminution de la numération des spermatozoïdes (Agarwal et Prabakaran, 2005; Agarwal et al., 2011; Agarwal et al., 2012; Guven et al., 2008; Muratori et al., 2015; Tvrda et al., 2011; Walczak-Jedrzejowska et al., 2012).

Sur le versant féminin, des EOA sont produits lors de la folliculogénèse et semblent également jouer un rôle physiologique, notamment dans la reprise de la méiose I ovocytaire et dans l'induction de l'ovulation (Agarwal et al., 2012; Ruder et al., 2008). Toutefois, l'excès d'EOA, conduisant à un état de stress oxydant, semble être délétère pour le fonctionnement ovarien. Par exemple, dans leur étude portant sur des souris mutées déficitaires en glutathion, l'anti-oxydant intra-cellulaire le plus abondant, Lim et al. décrivaient une diminution plus rapide du nombre de follicules ovariens, liée à une accélération de la

déplétion en follicules primordiaux. Ils rapportaient également un pourcentage plus élevé de petits follicules avec une prolifération importante des cellules de la granulosa, traduisant une accélération du recrutement des follicules primordiaux. Ils concluaient donc que le stress oxydant au niveau ovarien pourrait entraîner une diminution de la réserve ovarienne par accélération de la déplétion en follicules ovariens primordiaux liée à une augmentation du recrutement dans le pool folliculaire, associée à une apoptose aux stades plus avancés de développement folliculaire (*Lim et al., 2015*).

Enfin, au plan de la grossesse, un nombre important d'EOA est généré par le placenta (*Agarwal et al., 2012; Ruder et al., 2008; Wu et al., 2015a*), mais leur présence en excès pourrait entraîner une dysfonction endothéliale, une apoptose excessive des cellules trophoblastiques, ainsi qu'une diminution de la néo-angiogenèse. Il en résulterait donc une altération de la perfusion placentaire, ce qui pourrait favoriser les fausses couches, les pré-éclampsies et les retards de croissance intra-utérins (*Wu et al., 2015a; Wu et al., 2015b*).

IB3-3) Altération de l'ADN cellulaire

Le troisième mécanisme rapporté dans la littérature pour essayer d'expliquer l'effet néfaste de la pollution atmosphérique sur la fertilité, est l'induction d'altérations au niveau de l'ADN cellulaire.

Tout d'abord, elles peuvent être liées au stress oxydant induit, comme décrit plus haut.

Ensuite, elles peuvent être secondaires à la formation d'adduits de l'ADN. En effet, certaines molécules sont capables de se fixer sur une base de l'ADN par une liaison covalente, et d'ainsi modifier l'expression des gènes. Secondairement, des mutations géniques peuvent apparaître, conduisant à une altération de l'ADN cellulaire et à un risque d'apoptose. Certains polluants atmosphériques sont capables de former des adduits de l'ADN dans les cellules germinales, notamment les PAH contenus dans les PM (*Gaspari et al., 2003; Jeng et al., 2015; Li et al., 2014; Rubes et al., 2005*). Par exemple, au niveau de l'ADN des spermatozoïdes, ils pourraient conduire à l'apparition de mutations de l'ADN du noyau

spermatique, à un remodelage chromatine et à la modification de la réplication de l'ADN après fécondation, au stade zygote (*Rubes et al., 2007*).

La physiopathologie conduisant à une altération de la fertilité, secondaire à une exposition à la pollution atmosphérique, est encore mal connue. Les modifications hormonales, l'induction d'un stress oxydant et l'altération de l'ADN cellulaire sont trois mécanismes avancés dans la littérature, probablement associés entre eux, pouvant expliquer cet impact négatif.

Dans ce contexte, l'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV (classique ou FIV-ICSI) en termes de réponse ovarienne à la stimulation, de taux de fécondation, de nombre de "beaux embryons", de taux de grossesses évolutives et de taux d'implantation, selon l'exposition des deux membres du couple sur leurs lieux d'habitation et de travail.

II Matériel et méthodes

IIA) Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle unicentrique, rétrospective et prospective, qui concerne une population de couples infertiles pris en charge dans le service de médecine de la reproduction du CHU de Toulouse, pour une cause nécessitant la réalisation d'une tentative de fécondation in-vitro classique ou de FIV-ICSI.

Afin d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV, nous avons relevé l'exposition journalière de chaque membre du couple sur son lieu de résidence et sur son lieu de travail dans les 3 mois qui ont précédé la ponction ovarienne, qui correspondent approximativement à la durée de la gamétogenèse (74 jours pour la spermatogenèse puis environ 2 semaines de transit épидidymaire des spermatozoïdes pour l'homme, 68 jours de croissance folliculaire non-dépendante des gonadotrophines hypophysaires, puis 2 semaines en moyenne de stimulation ovarienne par la FSH exogène dans le cadre du protocole de FIV), et dans les 2 mois qui ont suivi (date de l'échographie d'évolutivité, réalisée aux alentours de 6 semaines de grossesse dans notre centre de PMA). Le niveau d'exposition a donc été évalué sur 5 périodes en fonction de la date de la ponction ovarienne:

- de J-90 à J-60: correspondant au 3ème mois avant la ponction
- de J-60 à J-30: correspondant au 2ème mois avant la ponction
- de J-30 à J0: correspondant au mois avant la ponction
- de J0 à J+30: correspondant au mois suivant la ponction
- de J+30 à J+60 en cas de grossesse: correspondant au 2ème mois suivant la ponction

Brièvement, les protocoles thérapeutiques utilisés pour la stimulation ovarienne en vue de la FIV étaient déterminés selon les habitudes du service de PMA du CHU de Toulouse. La plupart des femmes recevait un protocole antagoniste, c'est-à-dire qu'après un pré-traitement d'au moins 7 jours par de l'estradiol naturel (Provames®), elles débutaient une injection quotidienne sous-cutanée de FSH recombinante (Gonal F® ou Puregon®), à laquelle

était ajoutée au bout de quelques jours de stimulation une injection quotidienne sous-cutanée d'antagoniste de la GnRH (Cétrotide® ou Orgalutran®), afin d'éviter une ovulation spontanée. Le déclenchement de l'ovulation se faisait par hCG recombinante (Ovitrelle®) ou agoniste de la GnRH (Décapeptyl® 0,2mg). Un plus petit nombre de femmes recevait un protocole agoniste, c'est-à-dire qu'après une phase de blocage de l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien par un agoniste de la GnRH (Décapeptyl® ou Synarel®), elles débutaient une injection quotidienne sous-cutanée de FSH recombinante (Gonal F® ou Puregon®). Le déclenchement de l'ovulation se faisait avec de l'hCG recombinante (Ovitrelle®). Les doses de FSH recombinante initiales allaient de 75 à 300 unités par jour selon la réponse ovarienne attendue aux regards du bilan féminin. La ponction ovarienne avait lieu 36 heures après le déclenchement de l'ovulation. Les embryons obtenus étaient transférés à J2 ou J3. Le nombre d'embryons transféré était déterminé selon le critère composite utilisé dans le service (paramètres féminins, réponse ovarienne à la stimulation, rang de la tentative et morphologie des embryons).

Les critères de jugement étaient:

- la réponse ovarienne, correspondant au nombre d'ovocytes obtenus lors de la ponction ovarienne divisé par la dose moyenne de FSH recombinante utilisée lors de la stimulation ovarienne.
- le taux de fécondation.
- le nombre de "beaux embryons", correspondant au nombre d'embryons avec un score de morphologie de 3 ou 4.
- le taux de grossesses évolutives, correspondant à un test de grossesse positif par dosage plasmatique des β hCG à 14 jours de la ponction associé à la visualisation d'au moins un sac gestationnel intra-utérin avec un embryon avec une activité cardiaque sur l'échographie réalisée vers 6 semaines de grossesse.
- le taux d'implantation, correspondant au nombre de sacs gestationnels avec embryon ayant une activité cardiaque divisé par le nombre d'embryons transférés.

Les femmes de l'ensemble des couples étudiés ont été divisées en trois groupes pour chaque période étudiée et chaque polluant:

- le groupe "bon ", correspondant aux femmes n'ayant eu que des jours où l'indice de qualité de l'air était compris entre 1 et 4 sur la période étudiée.
- le groupe "moyen à médiocre ", correspondant aux femmes ayant eu au moins un jour où l'indice de qualité de l'air était compris entre 5 et 7 sur la période étudiée.
- le groupe "mauvais", correspondant aux femmes ayant eu au moins un jour où l'indice de qualité de l'air était supérieur ou égal à 8 sur la période étudiée.

Les hommes de l'ensemble des couples ont eux aussi été divisés en trois groupes similaires pour chaque période étudiée et chaque polluant.

Ces trois groupes ont ensuite été comparés pour voir s'il existait une différence entre eux concernant les résultats de la FIV.

Les facteurs confondants considérés étaient l'âge, l'indice de masse corporel (IMC) et le tabagisme des deux membres du couple, ainsi que la réserve ovarienne de la femme. Cette réserve ovarienne était évaluée à partir du bilan hormonal (FSH, estradiol et hormone anti-müllérienne) et de l'échographie de compte folliculaire antral, réalisés en début de cycle chez chaque femme avant toute prise en charge en AMP. La fertilité spontanée antérieure de la femme et du couple était également prise en compte, ainsi que le délai d'infertilité du couple.

IIB) Population

Tous les couples pris en charge dans le centre pour FIV ou FIV-ICSI et dont les femmes avaient bénéficié d'une ponction ovarienne entre le 1er avril 2012 et le 18 décembre 2015, suivie d'un transfert embryonnaire, ont été inclus, quel que soit leur âge, la cause de l'infertilité, le nombre de tentatives antérieures de FIV ou de FIV-ICSI.

Etaient exclus de l'étude:

- les couples ne répondant pas aux critères de prise en charge en AMP selon la loi de bioéthique et le décret des bonnes pratiques.
- les couples dont la prise en charge en FIV ou en FIV-ICSI nécessitait l'utilisation de sperme congelé.
- les couples ayant bénéficié d'un don de gamètes.
- les couples dont au moins l'un des deux membres était porteur d'une charge virale plasmatique positive pour le VIH, le virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C au cours de l'année qui précédait l'inclusion (circuit de prise en charge en AMP différent du circuit habituel).
- les couples dont au moins l'un des deux membres ne résidait ou ne travaillait pas dans l'une des 5 villes de Midi-Pyrénées pour lesquelles les données concernant la pollution atmosphérique étaient disponibles: la métropole toulousaine, Albi, Castres, Lourdes et Tarbes.

IIC) Recueil de données

Toutes les données ont été recueillies et enregistrées informatiquement dans le logiciel Gynélog, qui est une base de gestion des données des patients du service de PMA du CHU de Toulouse, déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL).

IIC1) Données relatives à l'exposition

Les données relatives à l'exposition étaient recueillies à partir du site de l'ORAMIP (<http://oramip.atmo-midipyrenees.org>), après obtention de l'accord de cet organisme. Comme dit plus haut, l'ORAMIP est en charge de la surveillance de la qualité de l'air en région Midi-Pyrénées. Il recueille en temps réel, par l'intermédiaire d'une trentaine de

stations de surveillance, les concentrations de 4 polluants atmosphériques: le SO₂, le NO₂, l'O₃ et les PM₁₀. A partir de ces mesures et en accord avec les recommandations françaises, il calcule quotidiennement un sous-indice pour chaque polluant mesuré (de 1 à 10, chaque indice correspondant à un intervalle de concentration donné, 1 étant le plus faible et 10 le plus fort), ainsi qu'un indice de qualité de l'air global, allant également de 1 à 10, qui correspond au plus élevé des 4 sous-indices (annexe 3). Ces indices sont dits:

- très bon à bon s'ils sont compris entre 1 et 4
- moyen à médiocre s'ils sont compris entre 5 et 7
- mauvais à très mauvais s'ils sont compris entre 8 et 10

L'ORAMIP conserve sur son site internet l'historique des indices journaliers de qualité de l'air de 5 grandes villes de la région: la métropole toulousaine, Albi, Castres, Lourdes et Tarbes.

A partir de ces données, nous avons recueilli pour chacune des 5 périodes étudiées pour chaque couple, le nombre de jours où l'indice de qualité de l'air était à 1, le nombre de jours où il était à 2, le nombre de jour à 3 et ainsi de suite, pour chaque sous-indice et pour l'indice global, sur le lieu de résidence et le lieu de travail de chaque membre du couple.

IIC2) Données relatives aux couples

Pour chaque couple inclus, les données ont été saisies dans un questionnaire créé à cet effet dans la base de données Gynélog. Ces données concernaient le code postal du lieu de résidence et du lieu de travail des deux membres du couple, ainsi que les absences de plus de 4 jours consécutifs du lieu de résidence pendant chacune des 5 périodes étudiées. Si l'un des deux membres du couple s'était absenté plus de 4 jours consécutifs sur l'une ou plusieurs de ces périodes, l'évaluation de l'exposition à la pollution atmosphérique était considérée comme impossible et le recueil de données sur cette période était exclu.

Les données relatives au couple étaient recueillies de deux façons:

- de façon rétrospective, pour les couples dont la femme avait bénéficié d'une ponction ovarienne entre le 1er avril 2012 et le 31 octobre 2014. Les couples éligibles ont alors été joints sur le numéro de téléphone fixe ou portable enregistré dans le logiciel Gynélog. Dans le cas d'un numéro non attribué, un nouveau numéro était recherché dans les pages blanches. Nous avons tenté de joindre plusieurs fois les membres du couple (maximum 3 fois) et avons laissé un message vocal si le répondeur était nominatif en cas de non réponse. Les couples que nous ne sommes pas parvenus à joindre malgré cela, ou les couples qui ont refusé de répondre à notre questionnaire, ont été classés comme refusant de répondre.
- de façon prospective, pour les couples dont la femme avait bénéficié d'une ponction ovarienne entre le 1er novembre 2014 et le 18 décembre 2015, où le questionnaire avait été rempli par un des biologistes du service de PMA du CHU de Toulouse, lors de la consultation suivant la ponction ovarienne.

Les données concernant les âges, poids et IMC des deux membres du couple ainsi que leur consommation de tabac et leur fertilité antérieure avaient déjà été saisies dans la base de données Gynélog lors des différentes consultations du couple dans le service, tout comme les données concernant la réserve ovarienne de la femme.

IID) Analyse statistique

Les différents paramètres ont été analysés par le programme Statview (SAS Institute). Les données ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes a été faite avec le test de Student pour les paramètres à distribution normale et par le Mann-Whitney ou le Kruskal-Wallis pour les autres résultats. Les pourcentages ont été comparés par le test du χ^2 . Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

III Résultats

Au total, 292 couples ont donc été inclus, 157 de façon rétrospective et 135 de façon prospective, selon les modalités précisées dans le diagramme de flux (figure 1). Les caractéristiques de la population sont résumées dans le tableau 1.

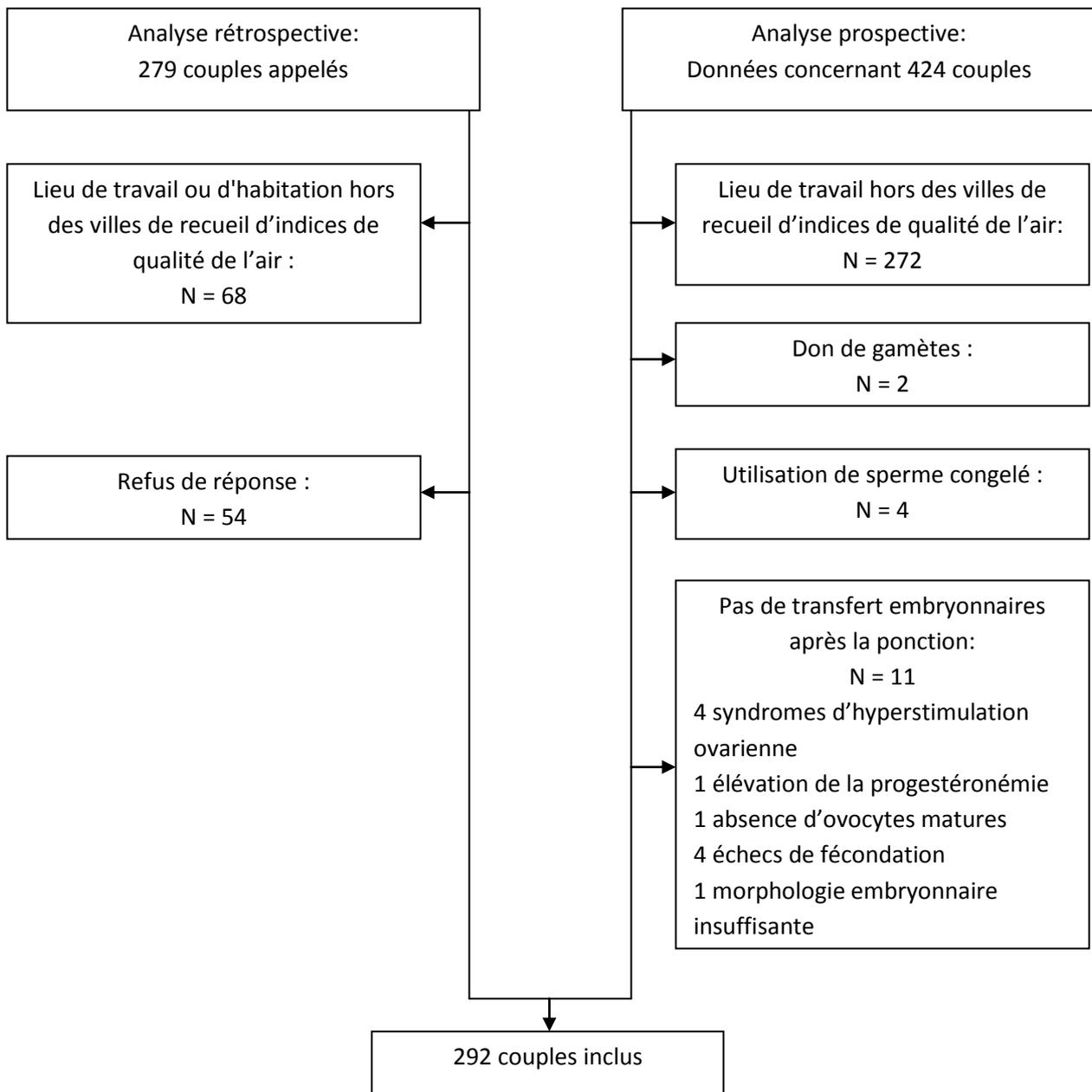


Figure 1- Diagramme de flux de la population de l'étude

Age madame	34,4±4,4
IMC madame	22,5±3,4
IMC monsieur	25,1±3,5
Tabagisme madame (% jamais/actuel/arrêté)	53/24/23
Tabagisme monsieur (% jamais/actuel/arrêté)	44/35/21
Délai d'infertilité (mois)	61,3±30,6
Origine infertilité (%)	
Féminine	28
Masculine	53
Mixte	4
Inexpliquée	15
Nombre de grossesses spontanées de madame	
0	54
1	28
2	10
3	6
4	2
Nombre de grossesses spontanées du couple	
0	65
1	26
2	5
3	3
4	1
Fréquence des ICSI (%)	71
Caractéristiques de la stimulation ovarienne	
Durée de la stimulation (jours)	11±2
Analogue de la GnRH utilisé (%)	
Cétrotide	53
Orgalutran	2
Décapeptyl	37
Synarel	8
Doses de départ de FSHr (UI/jour)	196±74
Nombre moyen d'unités de FSH (UI/jour)	195±76
Nombre total d'unités de FSHr	2147±852
Mode de déclenchement de l'ovulation (%)	
Ovitrelle	45
Décapeptyl	55
Réponse ovarienne moyenne	0,06±0,04
Caractéristiques de laboratoire	
Nombre d'ovocytes recueillis	9±4
Taux de fécondation	60±23
Nombre total d'embryons	6±3
Nombre moyen de beaux embryons	3±2
Nombre moyen d'embryons score 4	0,2±0,7
Nombre moyen d'embryons score 3	2±2
Nombre d'embryons transférés	2±1
Nombre d'embryons congelés	1±2
Taux de grossesses évolutives (%)	39
Taux d'implantation (%)	25 (117/467)
Taux de grossesses arrêtées (%)	7
Taux de grossesses extra-utérines (%)	0,3

Tableau 1- Résumé des caractéristiques de la population

L'analyse de l'exposition par polluant a permis de trouver les résultats suivants. Tout d'abord, les résultats relatifs à l'exposition des femmes au NO₂ sont résumés dans le tableau 2. Premièrement, la réponse ovarienne était significativement plus faible chez les femmes exposées à de plus fortes concentrations de NO₂ pendant la période allant de 30 à 60 jours avant la ponction ovarienne. Ensuite, les femmes exposées à de plus hauts niveaux de NO₂ durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction, obtenaient un nombre moins important de "beaux embryons", avec un résultat à la limite de la significativité statistique. Étonnamment, le taux de grossesses évolutives était significativement plus important chez les femmes exposées à de plus fortes concentrations de NO₂ durant la période allant de 0 à 30 jours après la ponction. Concernant les facteurs confondants, il y avait significativement plus de femmes ayant eu une grossesse spontanée antérieure dans le groupe exposé à des niveaux plus élevés de NO₂ durant les 30 jours précédant la ponction. Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les autres paramètres étudiés (résultats de la FIV et facteurs confondants) et les autres périodes d'exposition.

	Bon	Moyen à médiocre	
Effectifs			
-90 à -60	195	29	
-60 à -30	179	54	
-30 à 0	216	39	
+30	209	44	
Réponse ovarienne à la stimulation			
-90 à -60	0,063±0,041	0,056±0,037	NS
-60 à -30	0,062±0,041	0,050±0,036	p<0,05
-30 à 0	0,061±0,042	0,049±0,028	NS
Taux de fécondation (%)			
-90 à -60	60±22	57±27	NS
-60 à -30	61±23	61±20	NS
-30 à 0	61±22	55±25	NS
Nombre de "beaux embryons"			
-90 à -60	2,6±2,5	1,5±1,4	p=0,05
-60 à -30	2,6±2,7	2,3±2,2	NS
-30 à 0	2,7±2,5	2,0±2,2	NS
Taux de grossesse évolutive (%)			
-90 à -60	36	45	NS
-60 à -30	41	31	NS
-30 à 0	41	31	NS
+30	38	55	P<0,05
Taux d'implantation (%)			
-90 à -60	23 (84/365)	29 (14/48)	NS
-60 à -30	26 (87/334)	19 (20/104)	NS
-30 à 0	27 (104/388)	16 (13/79)	NS (P=0,053)
+30	24 (95/392)	33 (28/85)	NS
Age			
-90 à -60	34,7±4,3	33,9±4,5	NS
-60 à -30	34,2±4,3	35,0±4,5	NS
-30 à 0	34,4±4,4	34,5±4,4	NS
+30	34,3±3,3	34,9±4,2	NS
IMC Madame			
-90 à -60	22,6±3,4	22,0±2,7	NS
-60 à -30	22,7±3,3	22,7±3,4	NS
-30 à 0	22,4±3,4	23,1±3,3	NS
+30	22,6±3,5	22,3±2,9	NS
Réserve ovarienne Madame: FSH			
-90 à -60	7,4±1,7	7,5±1,7	NS
-60 à -30	7,5±1,8	7,8±1,6	NS
-30 à 0	7,4±1,7	7,7±2,0	NS
AMH			
-90 à -60	2,8±2,8	2,5±1,8	NS
-60 à -30	2,7±2,3	2,6±2,8	NS
-30 à 0	2,7±2,6	2,4±1,7	NS
CFA			
-90 à -60	21±11	23±17	NS
-60 à -30	21±11	19±8	NS
-30 à 0	21±11	17±7	NS
Tabac Madame (%Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	54/22/24	76/14/10	NS
-60 à -30	60/21/19	52/23/25	NS
-30 à 0	53/24/23	54/21/26	NS
+30	57/21/21	58/19/23	NS
IMC monsieur			
-90 à -60	25,1±3,7	24,2±3,2	NS
-60 à -30	24,9±3,6	24,6±3,1	NS
-30 à 0	25,1±3,5	24,7±3,7	NS
Tabac monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	44/32/24	59/31/10	NS
-60 à -30	45/34/20	44/33/23	NS
-30 à 0	43/34/23	49/38/13	NS
Délai d'infertilité du couple (mois)			
-90 à -60	62±31	61±29	NS
-60 à -30	57±26	73±39	NS
-30 à 0	62±31	57±29	NS
+30	62±30	59±32	NS
Grossesse spontanée antérieure (%):Madame			
-90 à -60	30	31	NS
-60 à -30	28	29	NS
-30 à 0	27	46	P<0,05
+30	15	23	NS
Couple			
-90 à -60	21	24	NS
-60 à -30	19	22	NS
-30 à 0	19	31	NS
+30	21	23	NS

Tableau 2- Résultats relatifs à l'exposition de la femme au NO2

Les résultats relatifs à l'exposition des hommes au NO₂ sont résumés dans le tableau 3. Le nombre de "beaux embryons" obtenu dans les couples dont l'homme était exposé à des concentrations plus élevées de NO₂ durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction était significativement plus faible. Par ailleurs, le taux d'implantation était significativement moins important chez les hommes exposés à des concentrations de NO₂ plus importantes durant le mois précédant la ponction. Aucune autre différence significative n'était observée entre les autres paramètres étudiés, en termes de résultats de la FIV ou de facteurs confondants.

	Bon	Moyen à médiocre	
Effectifs			
-90 à -60	196	28	
-60 à -30	177	53	
-30 à 0	214	36	
Réponse ovarienne à la stimulation			
-90 à -60	0,063±0,041	0,057±0,037	NS
-60 à -30	0,062±0,041	0,049±0,036	NS (p=0,05)
-30 à 0	0,062±0,043	0,048±0,027	NS
Taux de fécondation			
-90 à -60	60±21	55±26	NS
-60 à -30	61±23	61±20	NS
-30 à 0	61±22	57±24	NS
Nombre de "beaux embryons"			
-90 à -60	2,7±2,4	1,5±1,4	P<0,05
-60 à -30	2,5±2,6	2,3±2,2	NS
-30 à 0	2,7±2,5	2,1±2,2	NS
Taux de grossesse évolutive			
-90 à -60	37	43	NS
-60 à -30	41	32	NS
-30 à 0	42	31	NS
Taux d'implantation			
-90 à -60	24 (87/367)	28 (13/46)	NS
-60 à -30	26 (87/334)	20 (20/102)	NS
-30 à 0	27 (105/385)	16 (12/75)	P<0,05
Age Madame			
-90 à -60	34,6±4,2	34,0±4,5	NS
-60 à -30	34,2±4,2	34,0±4,5	NS
-30 à 0	34,3±4,4	34,5±4,5	NS
IMC Madame			
-90 à -60	22,5±3,4	21,8±2,6	NS
-60 à -30	22,7±3,4	22,7±3,4	NS
-30 à 0	22,4±3,4	23,1±3,4	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	55/21/23	75/14/11	NS
-60 à -30	59/21/19	53/22/25	NS
-30 à 0	55/24/22	53/19/28	NS
IMC Monsieur			
-90 à -60	25,3±3,7	24,0±3,0	NS
-60 à -30	25,0±3,6	24,6±3,1	NS
-30 à 0	25,0±3,5	24,9±3,8	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	46/30/24	57/32/11	NS
-60 à -30	46/35/20	45/32/23	NS
-30 à 0	43/34/23	53/36/11	NS

Tableau 3- Résultats relatifs à l'exposition de l'homme au NO₂

Ensuite, les résultats concernant l'exposition à l'O3 des femmes, en termes de résultats de la FIV et de facteurs confondants, sont résumés dans le tableau 4. Etant donné les très faibles effectifs dans le groupe "mauvais" pour toutes les périodes étudiées, les groupes "moyen à médiocre" et "mauvais" ont été fusionnés en un groupe appelé "moyen à mauvais" (indice d'exposition supérieur ou égal à 5). Concernant la réponse ovarienne, les femmes exposées à de plus fortes concentrations d'O3 durant la période allant de 30 à 60 jours avant la ponction avaient une réponse ovarienne plus importante. A noter qu'une tendance à une réponse ovarienne plus forte en cas d'exposition de la femme à des concentrations plus élevées d'O3 durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction était également observée, mais à la limite de la significativité statistique. Ensuite, le nombre de "beaux embryons" obtenu était plus élevé chez les femmes exposées à de plus fortes concentrations d'O3 durant les périodes allant de 60 à 90 jours et de 30 à 60 jours avant la ponction. Les comparaisons des autres paramètres entre les deux groupes d'exposition n'ont pas permis de mettre en évidence d'autres différences significatives.

Les résultats relatifs à l'exposition des hommes à l'O3 sont résumés dans le tableau 5. Des résultats similaires à ceux de la femme étaient observés en termes de réponse ovarienne et de nombre de "beaux embryons". Aucune autre différence statistiquement significative n'était mise en évidence concernant les autres résultats de la FIV ou les facteurs confondants.

	Bon	Moyen à mauvais	
Effectifs			
-90 à -60	127	98	
-60 à -30	116	118	
-30 à 0	124	131	
+30	114	140	
Réponse ovarienne à la stimulation			
-90 à -60	0,058 ± 0,038	0,068 ± 0,043	NS (p = 0,06)
-60 à -30	0,052 ± 0,036	0,066 ± 0,043	p< 0,01
-30 à 0	0,059 ± 0,043	0,060 ± 0,039	NS
Taux de fécondation			
-90 à -60	61±22	58±22	NS
-60 à -30	60±22	62±22	NS
-30 à 0	58±24	61±22	NS
Nombre de "beaux embryons"			
-90 à -60	2,2±2,2	2,9±2,6	p<0,05
-60 à -30	2,2±2,4	2,9±2,7	p<0,05
-30 à 0	2,4±2,5	2,7±2,4	NS
Taux de grossesse évolutive			
-90 à -60	36	38	NS
-60 à -30	36	42	NS
-30 à 0	37	41	NS
+30	44	38	NS
Taux d'implantation			
-90 à -60	22 (55/247)	26 (43/167)	NS
-60 à -30	21 (49/229)	27 (59/215)	NS
-30 à 0	24 (54/227)	26 (63/240)	NS
+30	22 (55/247)	26 (43/167)	NS
Age Madame			
-90 à -60	34,4±4,4	34,8±4,2	NS
-60 à -30	34,8±4,2	34,0±4,5	NS
-30 à 0	34,4±4,4	34,4±4,5	NS
+30	34,0±4,4	22,3±3,3	NS
IMC Madame			
-90 à -60	22,8±3,4	22,1±3,3	NS
-60 à -30	22,9±3,4	22,4±3,3	NS
-30 à 0	22,8±3,4	22,2±3,4	NS
+30	22,8±3,5	22,3±3,3	NS
Réserve ovarienne Madame:FSH			
-90 à -60	7,6±1,6	7,3±1,8	NS
-60 à -30	7,7±1,7	7,4±1,7	NS
-30 à 0	7,5±1,8	7,4±1,7	NS
AMH			
-90 à -60	2,6±2,6	2,9±2,7	NS
-60 à -30	2,6±2,3	2,7±2,6	NS
-30 à 0	2,9±2,7	2,5±2,2	NS
CFA			
-90 à -60	21±10	21±11	NS
-60 à -30	20±9	22±11	NS
-30 à 0	21±10	21±11	NS
Tabac Madame(%Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	56/22/22	58/20/23	NS
-60 à -30	56/26/18	61/18/21	NS
-30 à 0	54/22/24	52/25/23	NS
+30	57/20/23	58/22/20	NS
IMC Monsieur			
-90 à -60	24,6±3,0	25,6±4,4	NS
-60 à -30	24,7±3,5	25,0±3,5	NS
-30 à 0	25,2±3,8	24,9±3,2	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	48/33/20	44/31/26	NS
-60 à -30	49/36/15	42/32/27	NS
-30 à 0	43/40/17	44/30/26	NS
Délai d'infertilité du couple (mois)			
-90 à -60	64±34	60±27	NS
-60 à -30	65±33	56±26	NS
-30 à 0	62±34	60±28	NS
+30	65±33	60±27	NS
Grossesse spontanée antérieure (%):Madame			
-90 à -60	31	31	NS
-60 à -30	34	24	NS
-30 à 0	31	29	NS
+30	28	31	NS
Couple			
-90 à -60	23	19	NS
-60 à -30	23	16	NS
-30 à 0	23	19	NS
+30	20	21	NS

Tableau 4- Résultats relatifs à l'exposition de la femme à l'O3

	Bon	Moyen à médiocre	
Effectifs			
-90 à -60	124	100	
-60 à -30	115	116	
-30 à 0	117	132	
+30			
Réponse ovarienne à la stimulation			NS (p=0,06)
-90 à -60	0,058±0,038	0,068±0,032	
-60 à -30	0,052±0,036	0,066±0,043	P<0,01
-30 à 0	0,059±0,043	0,062±0,039	NS
Taux de fécondation			
-90 à -60	61±22	58±22	NS
-60 à -30	61±23	61±23	NS
-30 à 0	59±23	62±22	NS
Nombre de "beaux embryons"			
-90 à -60	2,2±2,2	2,9±2,5	P<0,05
-60 à -30	2,2±2,4	2,9±2,7	P<0,05
-30 à 0	2,5±2,5	2,7±2,4	NS
Taux de grossesse évolutive			
-90 à -60	37	38	NS
-60 à -30	37	41	NS
-30 à 0	37	42	NS
Taux d'implantation			
-90 à -60	23 (56/240)	25 (44/173)	NS
-60 à -30	23 (52/228)	26 (55/212)	NS
-30 à 0	24 (51/215)	27 (65/243)	NS
Age Madame			
-90 à -60	34,2±4,3	34,9±4,2	NS
-60 à -30	34,7±4,2	34,1±4,5	NS
-30 à 0	34,3±4,4	34,4±4,4	NS
IMC Madame			
-90 à -60	22,7±3,3	22,0±3,3	NS
-60 à -30	23,0±3,4	22,4±3,3	NS
-30 à 0	22,7±3,4	22,2±3,4	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	57/21/21	59/19/22	NS
-60 à -30	56/24/20	60/18/22	NS
-30 à 0	53/22/25	56/24/21	NS
IMC Monsieur			
-90 à -60	24,6±2,9	25,7±4,2	NS
-60 à -30	24,8±3,5	25,0±3,5	NS
-30 à 0	25,2±3,8	24,7±3,2	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)			
-90 à -60	50/32/18	44/29/27	NS
-60 à -30	50/36/14	41/42/27	NS
-30 à 0	42/40/18	45/30/24	NS

Tableau 5- Résultats relatifs à l'exposition de l'homme à l'O3

Ensuite, les résultats de la femme concernant l'exposition aux PM10 sont résumés dans le tableau 6. La réponse ovarienne des femmes exposées à des concentrations plus fortes de PM10 était significativement moins importante quelle que soit la période d'exposition étudiée. Le nombre de "beaux embryons" obtenu était également significativement plus faible chez les femmes exposées à des concentrations plus élevées de PM10 durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction ainsi que durant les 30 jours la précédant. Aucune autre différence significative n'était observée entre les autres paramètres sur les différentes périodes d'expositions chez la femme, concernant les résultats de la FIV ou les facteurs confondants.

	Bon	Moyen à médiocre	Mauvais	
Effectifs				
-90 à -60	52	128	45	
-60 à -30	70	118	46	
-30 à 0	57	167	31	
+30	61	132	60	
Réponse ovarienne à la stimulation				
-90 à -60	0,072±0,045	0,059±0,036	0,059±0,046	P<0,05 entre bon et moyen à médiocre P<0,05 entre bon, moyen à médiocre et mauvais
-60 à -30	0,066±0,042	0,062±0,030	0,044±0,030	
-30 à 0	0,072±0,046	0,058±0,040	0,047±0,033	P<0,05 entre bon et moyen à médiocre et mauvais
Taux de fécondation				
-90 à -60	58±22	60±23	59±22	NS
-60 à -30	63±22	60±23	61±21	NS
-30 à 0	61±20	61±24	54±23	NS
Nombre de "beaux embryons"				
-90 à -60	3,0±2,5	2,6±2,5	1,7±1,9	P<0,01 entre bon et mauvais, p<0,05 entre moyen à médiocre et mauvais
-60 à -30	2,7±2,6	2,5±2,7	2,2±2,2	
-30 à 0	2,7±2,3	2,7±2,6	1,6±1,6	NS
Taux de grossesse évolutive				
-90 à -60	44	36	31	NS
-60 à -30	47	36	35	NS
-30 à 0	39	41	29	NS
+30	41	36	48	NS
Taux d'implantation				
-90 à -60	29 (25/87)	23 (55/241)	21 (18/86)	NS
-60 à -30	27 (38/139)	24 (52/221)	21 (18/84)	NS
-30 à 0	25 (26/103)	27 (82/305)	15 (9/59)	NS (p=0,059)
+30	26 (31/119)	24 (58/239)	28 (33/118)	NS
Age Madame				
-90 à -60	34,6±4,3	34,5±4,3	34,7±4,2	NS
-60 à -30	34,2±4,3	34,5±4,5	34,4±4,3	NS
-30 à 0	34,4±4,7	34,3±4,4	34,9±4,4	NS
+30	34,2±4,2	34,5±4,3	34,3±4,4	NS
IMC Madame				
-90 à -60	22,1±2,9	22,4±3,4	23,0±3,7	NS
-60 à -30	22,7±3,2	22,3±3,2	23,5±3,8	NS
-30 à 0	21,9±3,3	22,7±3,5	22,6±3,3	NS
+30	22,2±3,7	22,6±3,3	22,8±3,2	NS
Réserve ovarienne Madame: FSH				
-90 à -60	7,3±1,6	7,6±1,8	7,3±1,5	NS
-60 à -30	7,6±2,0	7,5±1,6	7,7±1,6	NS
-30 à 0	7,5±1,7	7,4±1,8	7,8±1,8	NS
AMH				
-90 à -60	3,5±3,3	2,4±2,2	3,0±1,9	NS
-60 à -30	2,9±2,3	2,8±1,8	2,0±1,5	NS
-30 à 0	3,2±3,5	2,5±2,0	2,6±2,1	NS
CFA				
-90 à -60	22±12	21±10	20±10	NS
-60 à -30	20±10	22±11	18±8	NS
-30 à 0	23±13	21±10	18±8	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	69/14/18	50/24/26	64/20/16	NS
-60 à -30	57/20/23	63/21/15	47/25/27	NS
-30 à 0	63/21/16	49/24/27	57/27/17	NS
+30	59/22/16	56/21/21	58/19/24	NS
IMC Monsieur				
-90 à -60	25,6±4,1	24,7±3,7	25,4±3,1	NS
-60 à -30	25,2±4,3	24,7±3,0	24,7±3,3	NS
-30 à 0	25,3±3,2	25,1±3,7	24,1±3,0	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	46/32/22	45/31/24	48/33/19	NS
-60 à -30	47/32/21	46/33/21	40/40/19	NS
-30 à 0	45/29/27	40/40/21	63/23/13	NS
Délai d'infertilité du couple (mois)				
-90 à -60	59±27	62±30	68±38	NS
-60 à -30	54±24	65±34	63±31	NS
-30 à 0	56±31	64±32	56±21	NS
+30	62±27	58±28	64±32	NS
Grossesse spontanée antérieure (%): Madame				
-90 à -60	35	31	29	NS
-60 à -30	33	26	28	NS
-30 à 0	28	29	42	NS
+30	31	28	31	NS
Couple				
-90 à -60	21	20	22	NS
-60 à -30	20	18	24	NS
-30 à 0	16	21	26	NS
+30	23	20	18	NS

Tableau 6- Résultats relatifs à l'exposition de la femme aux PM10

Chez l'homme, les résultats concernant l'exposition aux PM10 sont résumés dans le tableau 7. Les mêmes résultats étaient observés en termes de réponse ovarienne et de nombre de "beaux embryons" que chez la femme. Le taux d'implantation était plus faible chez les hommes exposés à des concentrations plus élevées de PM10 durant les 30 jours précédant la ponction. L'IMC des femmes était quant à lui significativement plus important dans le groupe des hommes exposés à des plus fortes concentrations de PM10 durant la période allant de 30 à 60 jours avant la ponction. Aucune différence significative n'était retrouvée entre les groupes en comparant les autres paramètres.

	Bon	Moyen à médiocre	Mauvais	
Effectifs				
-90 à -60	51	128	45	
-60 à -30	71	114	46	
-30 à 0	59	163	28	
Réponse ovarienne à la stimulation				
-90 à -60	0,073±0,045	0,060±0,035	0,058±0,046	P<0,05 entre bon et moyen
-60 à -30	0,066±0,042	0,060±0,041	0,044±0,030	P<0,05 entre bon, moyen à médiocre et mauvais
-30 à 0	0,072±0,046	0,058±0,040	0,046±0,032	P<0,05 entre bon et moyen à médiocre, mauvais
Taux de fécondation				
-90 à -60	59±21	60±23	59±21	NS
-60 à -30	63±22	60±23	61±22	NS
-30 à 0	61±21	62±23	60±22	NS
Nombre de "beaux embryons"				
-90 à -60	3,0±2,5	2,6±2,4	1,8±1,9	P<0,01 entre bon et mauvais P<0,05 entre moyen à médiocre et mauvais
-60 à -30	2,7±2,6	2,5±2,7	2,2±2,2	NS
-30 à 0	2,7±2,4	2,7±2,6	1,7±1,7	P<0,05 entre bon et mauvais
Taux de grossesse évolutive				
-90 à -60	45	36	33	NS
-60 à -30	46	36	35	NS
-30 à 0	41	42	29	NS
Taux d'implantation				
-90 à -60	29 (25/86)	23 (55/239)	23 (20/88)	NS
-60 à -30	28 (39/140)	23 (50/216)	21 (18/84)	NS
-30 à 0	26 (28/106)	27 (81/299)	15 (8/55)	P<0,05 entre moyen à médiocre et mauvais
Age Madame				
-90 à -60	34,6±4,3	34,5±4,3	34,7±4,2	NS
-60 à -30	34,1±4,3	34,6±4,4	34,5±4,3	NS
-30 à 0	34,5±4,5	34,2±4,4	34,9±4,5	NS
IMC Madame				
-90 à -60	22,2±2,9	22,2±3,4	23,1±3,6	NS
-60 à -30	22,6±3,2	22,4±3,2	23,6±4,0	P<0,05 entre moyen et mauvais
-30 à 0	21,8±3,3	22,7±3,5	22,6±3,4	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	68/14/18	51/24/25	66/18/16	NS
-60 à -30	59/19/23	63/21/16	45/25/30	NS
-30 à 0	68/17/15	49/25/26	56/23/19	NS
IMC Monsieur				
-90 à -60	25,8±4,0	24,7±3,6	25,5±3,1	NS
-60 à -30	25,2±4,2	24,9±3,0	24,6±3,3	NS
-30 à 0	25,1±3,2	25,1±3,7	24,4±3,0	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	47/31/22	47/30/23	50/31/19	NS
-60 à -30	48/31/21	47/32/21	40/42/19	NS
-30 à 0	45/26/29	39/41/20	70/19/11	NS

Tableau 7- Résultats relatifs à l'exposition aux PM10 de l'homme

Enfin, les résultats concernant l'indice global d'exposition chez la femme sont résumés dans le tableau 8. Une différence significative était notée en termes de réponse ovarienne, avec une réponse significativement moins importante lorsque l'indice global était plus élevé durant les périodes allant de 30 à 60 jours avant la ponction, ainsi que durant le mois la précédant. Ensuite, le nombre de "beaux embryons" obtenu était significativement plus faible lorsque l'indice global était plus élevé durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction. Enfin, le taux d'implantation était significativement moins important quand l'indice global était plus élevé durant les 30 jours précédant la ponction. Aucune autre différence significative n'était observée dans cette population, concernant les résultats de la FIV ou les facteurs confondants.

Les résultats relatifs à l'indice global d'exposition chez l'homme sont résumés dans le tableau 9. Les mêmes résultats que chez la femme étaient observés concernant la réponse ovarienne et le nombre de "beaux embryons". Aucune autre différence significative entre les trois groupes n'a été mise en évidence, que ce soit en termes de résultats de la FIV ou de facteurs confondants.

	Bon	Moyen à médiocre	Mauvais	
Effectifs				
-90 à -60	6	164	55	
-60 à -30	15	172	47	
-30 à 0	11	204	40	
+30	15	166	73	
Réponse ovarienne à la stimulation				
-90 à -60	0,054±0,034	0,063±0,039	0,060±0,044	NS
-60 à -30	0,059±0,035	0,064±0,042	0,043±0,030	P<0,01 entre moyen à médiocre et mauvais
-30 à 0	0,090±0,063	0,059±0,040	0,052±0,033	P<0,05 entre bon et moyen à médiocre, mauvais
Taux de fécondation				
-90 à -60	62±14	60±23	59±22	NS
-60 à -30	54±18	62±23	61±21	NS
-30 à 0	57±24	61±23	54±23	NS
Nombre de "beaux embryons"				
-90 à -60	2,8±2,0	2,7±2,5	1,8±1,8	P<0,05 entre bon et mauvais
-60 à -30	1,8±1,6	2,7±2,7	2,2±2,2	NS
-30 à 0	3,2±2,2	2,6±2,4	2,1±2,5	NS
Taux de grossesse évolutive				
-90 à -60	67	38	31	NS
-60 à -30	53	40	34	NS
-30 à 0	64	40	30	NS
+30	40	36	51	NS
Taux d'implantation				
-90 à -60	40 (4/10)	24 (72/303)	22 (22/101)	NS
-60 à -30	27 (9/33)	25 (81/325)	21 (18/86)	NS
-30 à 0	41 (7/17)	26 (97/380)	19 (13/70)	P<0,05 entre bon et mauvais
+30	29 (10/35)	23 (69/300)	31 (44/143)	NS
Age Madame				
-90 à -60	31,7±2,8	34,6±4,4	34,7±4,1	NS
-60 à -30	35,0±4,0	34,3±4,4	34,4±4,3	NS
-30 à 0	31,9±4,2	34,5±4,5	34,6±4,3	NS (p=0,059 entre bon et moyen à médiocre)
+30	33,8±3,9	34,4±4,3	34,5±4,3	NS
IMC Madame				
-90 à -60	23,3±2,6	22,4±3,3	22,6±3,6	NS
-60 à -30	22,2±3,0	22,5±3,3	23,4±3,8	NS
-30 à 0	21,5±2,6	22,6±3,5	22,2±3,2	NS
+30	23,1±4,3	22,5±3,4	22,6±3,1	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	50/17/33	57/21/22	57/22/20	NS
-60 à -30	47/40/13	62/19/19	49/24/27	NS
-30 à 0	55/27/18	54/22/25	49/33/18	NS
+30	57/14/29	58/24/18	57/15/28	NS
IMC Monsieur				
-90 à -60	26,2±3,4	24,8±3,8	25,5±3,3	NS
-60 à -30	25,4±5,5	24,9±3,3	24,7±3,3	NS
-30 à 0	25,1±2,9	25,3±3,6	24,0±2,9	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	40/20/40	46/32/21	44/31/25	NS
-60 à -30	40/47/13	47/31/22	40/42/19	NS
-30 à 0	27/46/27	42/35/23	54/33/13	NS

Tableau 8- Résultats relatifs à l'exposition globale de la femme

	Bon	Moyen à médiocre	Mauvais	
Effectifs				
-90 à -60	6	163	55	
-60 à -30	16	47	167	
-30 à 0	11	203	36	
Réponse ovarienne à la stimulation				
-90 à -60	0,054±0,034	0,064±0,049	0,059±0,044	NS
-60 à -30	0,060±0,037	0,063±0,042	0,043±0,030	P<0,01 entre moyen et mauvais
-30 à 0	0,090±0,063	0,060±0,041	0,052±0,033	P<0,05 entre bon et mauvais
Taux de fécondation				
-90 à -60	61±14	60±22	59±22	NS
-60 à -30	56±22	62±23	61±22	NS
-30 à 0	57±24	62±23	58±20	NS
Nombre de "beaux embryons"				
-90 à -60	2,8±2,0	2,7±2,5	1,8±1,8	P<0,05 entre mauvais et moyen
-60 à -30	1,8±1,6	2,7±2,7	2,1±2,2	NS
-30 à 0	3,2±2,2	2,6±2,5	2,2±2,5	NS
Taux de grossesse évolutive				
-90 à -60	67	38	33	NS
-60 à -30	50	39	34	NS
-30 à 0	64	41	31	NS
Taux d'implantation				
-90 à -60	40 (4/10)	24 (72/300)	23 (24/103)	NS
-60 à -30	29 (10/34)	24 (78/319)	20 (18/86)	NS
-30 à 0	41 (7/17)	29 (98/377)	18 (12/66)	NS
Age Madame				
-90 à -60	31,7±2,8	34,6±4,4	34,5±4,1	NS
-60 à -30	34,8±3,9	34,4±4,4	34,5±4,3	NS
-30 à 0	31,9±4,2	34,4±4,4	34,5±4,4	NS
IMC Madame				
-90 à -60	23,3±2,6	22,3±3,3	22,6±3,5	NS
-60 à -30	22,1±2,9	22,5±3,2	23,6±4,0	NS
-30 à 0	21,5±2,6	22,6±3,5	22,2±3,3	NS
Tabac Madame (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	50/17/33	58/20/22	59/20/20	NS
-60 à -30	56/31/13	61/19/19	47/24/29	NS
-30 à 0	55/27/18	55/21/24	49/34/17	NS
IMC Monsieur				
-90 à -60	26,2±3,4	24,9±3,7	25,6±3,2	NS
-60 à -30	25,4±5,4	24,9±3,3	24,5±3,3	NS
-30 à 0	25,1±2,9	25,1±3,6	24,1±3,0	NS
Tabac Monsieur (% Jamais/actuel/arrêté)				
-90 à -60	40/20/40	48/31/21	46/29/25	NS
-60 à -30	44/44/13	47/30/22	39/43/18	NS
-30 à 0	27/45/27	42/35/23	60/31/9	NS

Tableau 9- Résultats relatifs à l'exposition globale de l'homme

Il est à noter qu'étant donné que tous les indices quotidiens de SO₂ sur toutes les périodes étudiées étaient égaux à 1, l'impact de l'exposition à ce polluant n'a pas pu être étudié. La période d'exposition allant de 30 à 60 jours après la ponction n'a pas non plus été étudiée du fait du faible nombre de fausses couches et de grossesses extra-utérines dans la population (respectivement 7 et 0,3%).

Par ailleurs, les résultats relatifs à l'exposition de la femme à l'O₃, ajustée sur les expositions au NO₂ et aux PM₁₀ sont présentés dans les tableaux 10 et 11. La réponse ovarienne était significativement plus importante chez les femmes exposées à des fortes concentrations d'O₃ durant la période allant de 30 à 60 jours avant la ponction d'ovaires,

lorsque les concentrations de NO₂ ou de PM₁₀ étaient les plus élevées. Dans les groupes où les taux de NO₂ et de PM₁₀ étaient plus faibles, une nette tendance à une réponse ovarienne plus forte était observée en cas d'exposition à des niveaux plus importants d'O₃ bien que la différence soit non-significative. Le nombre de "beaux embryons" obtenu était lui aussi significativement plus important dans le groupe exposé à de plus fortes concentrations d'O₃ si les niveaux de NO₂ et de PM₁₀ étaient également plus élevés durant la période allant de 60 à 30 jours avant la ponction. Cette tendance était toujours observée dans les groupes exposés à de moins fortes concentrations de NO₂ ou de PM₁₀, mais de façon non-significative. Ceci suggère que l'effet positif de l'exposition à de fortes concentrations d'ozone n'était pas lié à une faible exposition au NO₂ et aux PM₁₀. Les résultats concernant l'exposition à des niveaux élevés d'O₃ et de NO₂ ou de PM₁₀ durant la période allant de 60 à 90 jours avant la ponction n'ont pas pu être étudiés du fait du manque d'effectif.

	NO2 bon		NO2 moyen	
	O3 bon	O3 moyen à mauvais	O3 bon	O3 moyen à mauvais
Réponse ovarienne à la stimulation				
-90 à -60	0,058 ± 0,038	0,068 ± 0,043	0,056 ± 0,037	-
-60 à -30	0,055 ± 0,034	0,067 ± 0,044	0,047 ± 0,038 ^a	0,063 ± 0,022 ^a
-30 à 0	0,061 ± 0,047	0,061 ± 0,039	0,051 ± 0,028	0,038 ± 0,027
Nombre de "beaux embryons"				
-90 à -60	2,4 ± 2,3	2,9 ± 2,6	1,5 ± 1,4	-
-60 à -30	2,4 ± 2,6	2,8 ± 2,7	1,8 ± 1,9 ^b	4,1 ± 2,3 ^b
-30 à 0	2,5 ± 2,6	2,7 ± 2,4	2,0 ± 2,1	2,1 ± 2,7

a P<0,05 ; b P<0,01

Tableau 10- résultats relatifs à l'exposition de la femme à l'O₃ ajusté sur les concentrations en NO₂

	PM10 bon		PM10 moyen à médiocre		PM10 Mauvais	
	O3 bon	O3 moyen à mauvais	O3 bon	O3 moyen à mauvais	O3 bon	O3 moyen à mauvais
Réponse ovarienne à la stimulation						
-90 à -60	0,054 ± 0,034	0,075 ± 0,046	0,057 ± 0,033	0,064 ± 0,039	0,060 ± 0,046	-
-60 à -30	0,059 ± 0,035	0,067 ± 0,044	0,058 ± 0,038	0,066 ± 0,045	0,037 ± 0,028 ^a	0,063 ± 0,029 ^a
-30 à 0	0,090 ± 0,063	0,067 ± 0,040	0,057 ± 0,041	0,059 ± 0,038	0,052 ± 0,034	0,027 ± 0,017
Nombre de "beaux embryons"						
-90 à -60	2,8 ± 2,0	3,0 ± 2,5	2,3 ± 2,3	3,0 ± 2,6	1,8 ± 1,9	-
-60 à -30	1,8 ± 1,6	2,9 ± 2,8	2,5 ± 2,7	2,6 ± 2,6	1,7 ± 2,0 ^b	3,8 ± 2,3 ^b
-30 à 0	3,2 ± 2,2	2,6 ± 2,4	2,5 ± 2,7	2,9 ± 2,4	1,8 ± 1,7	1,0 ± 1,3

^aP<0,05 ; ^bP<0,01

Tableau 11- Résultats relatifs à l'exposition de la femme à l'O3 ajusté sur les concentrations en PM10

De façon à déterminer si l'impact des polluants se faisait sur une exposition chronique ou aiguë, nous avons regardé les résultats en fonction du nombre de jours d'exposition à des concentrations élevées (indice d'exposition supérieur ou égal à 5). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes pour chaque polluant sur chaque période d'étude entre une exposition de 2 jours et une exposition de 15 jours, plaidant ainsi en faveur d'un effet de l'exposition aiguë aux polluants atmosphériques.

IV Discussion

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV en termes de réponse ovarienne à la stimulation, de taux de fécondation, de nombre de "beaux embryons", de taux de grossesses évolutives et de taux d'implantation. Les résultats ont permis de mettre en évidence une association significativement négative entre exposition à de fortes concentrations de NO₂ et de PM₁₀ et résultats de la FIV, alors que l'exposition à de fortes concentrations d'O₃ y était positivement associée.

Les résultats concernant l'indice global retrouvaient quant à eux une association négative entre exposition féminine à des concentrations élevées de polluants atmosphériques et certains résultats de la FIV. Pour autant, cela paraît moins pertinent car l'indice global de qualité de l'air correspond à l'indice le plus élevé de NO₂, O₃ et PM₁₀.

Concernant l'exposition de l'homme à l'O₃ et aux PM₁₀, les résultats ne semblent pas exploitables du fait d'une probable association confondante avec l'exposition des femmes, étant donné qu'une différence significative en termes de réponse ovarienne était observée en fonction de l'exposition de l'homme.

Dans la littérature, il existe un très petit nombre d'études qui portent sur l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV. Tout d'abord, nos résultats concernant le NO₂ et l'O₃ sont concordants avec l'étude de Legro et al. (*Legro et al., 2010*), dans laquelle les auteurs évaluaient l'impact de l'exposition aux SO₂, NO₂, O₃, PM₁₀ et PM_{2,5} du premier jour de la stimulation ovarienne par gonadotrophines jusqu'au jour de l'accouchement, sur le taux de naissances vivantes. Ils observaient une association significativement négative entre l'augmentation des concentrations de NO₂ à toutes les périodes d'étude et le taux de naissances vivantes, avec un effet plus fort pendant la période allant du jour du transfert d'embryon au jour du test de grossesse. Dans notre étude, l'exposition à de plus forts niveaux de NO₂ chez la femme était associée à une réponse ovarienne plus faible, et l'exposition de l'homme était associée à un nombre de "beaux embryons" moins important ainsi qu'à un taux d'implantation plus bas. Même si aucune différence n'a été observée en termes de taux de grossesses évolutives, probablement du fait d'effectifs trop faibles,

l'ensemble de ces résultats est en faveur d'un impact négatif d'une exposition féminine et masculine à des fortes concentrations de NO₂ pendant la gamétogenèse sur les résultats de la FIV.

Étonnamment, dans notre étude, le taux de grossesses évolutives était significativement plus important chez les femmes exposées à de plus fortes concentrations de NO₂ durant les 30 jours suivant la ponction ovarienne. Étant donné le reste de nos résultats ainsi que l'absence de données similaires dans la littérature, cette observation était probablement liée au manque de puissance de notre étude en rapport avec un trop petit effectif.

Concernant l'O₃, Legro et al. observaient un effet bidirectionnel. En effet, l'augmentation des concentrations d'O₃ pendant la période de stimulation ovarienne était associée à une augmentation du taux de naissance, alors que l'augmentation de ces concentrations après le transfert d'embryon était associée à une diminution du taux de naissances (Legro et al., 2010). Dans notre étude, un effet similaire a été relevé, puisqu'une association significativement positive était observée entre une exposition féminine à des niveaux plus élevés d'O₃ avant la ponction ovarienne et une augmentation de la réponse ovarienne et du nombre de "beaux embryons". Aucun effet n'était observé en termes de taux d'implantation et de taux de grossesses évolutives. Ceci pourrait être lié à la petite taille de notre population. Pour expliquer ces résultats étonnants, Legro et al. avançaient une possible association confondante entre les taux de NO₂ et d'O₃, étant donné que l'augmentation de l'un s'accompagne d'une diminution de l'autre (coefficient de corrélation 0,44 durant la période allant de la ponction ovarienne au transfert d'embryon). Après ajustement sur l'O₃, le NO₂ était toujours significativement associé à un échec de la tentative de FIV, tandis que l'O₃ ne l'était plus après ajustement sur le NO₂. Dans notre étude, l'exposition des femmes à des concentrations plus élevées de NO₂ durant les 30 à 60 jours précédant la ponction était associée à une réponse ovarienne plus faible, tandis que l'exposition à des concentrations plus fortes d'O₃ durant cette même période était corrélée à une réponse ovarienne plus forte, pouvant laisser penser qu'il existe une association confondante entre les taux de NO₂ et d'O₃ comme le suggèrent Legro et al. (Legro et al., 2010). En revanche, aucun impact significatif de l'exposition féminine à de fortes concentrations de NO₂ n'était observé concernant le nombre de "beaux embryons", tandis

qu'un impact significativement positif était noté entre l'exposition à de plus fortes concentrations d'O3 durant le 30 à 90 jours précédant la ponction et le nombre de "beaux embryons". De plus, lors de l'étude de l'exposition à l'O3 en fonction des autres polluants, l'effet positif sur la réponse ovarienne et le nombre de "beaux embryons de l'exposition à des fortes concentrations d'O3, durant la période allant de 30 à 60 jours avant la ponction, persistait, même dans les groupes exposés aux plus hauts niveaux de NO2 et de PM10. Un impact positif de l'exposition à de plus fortes concentrations d'O3 durant la gamétogenèse sur les résultats de la FIV reste donc suspecté, indépendamment de l'exposition aux autres polluants atmosphériques.

L'observation de cet effet pourrait être liée à l'induction d'un stress oxydant par l'O3 au niveau ovarien. En effet, comme expliqué précédemment, l'O3 est capable de stimuler la production cellulaire d'espèces oxygénées activées (pour rappel, transformation par le CYP450 dihydro-déshydrogénase, conduisant à la formation de quinones redox, qui catalysent des réactions de transfert d'électrons, et donc la production d'EOA). Ce phénomène pourrait conduire à un déséquilibre de la balance entre substances anti et pro-oxydantes en faveur de ces dernières et entraîner ainsi un stress oxydant. Dans leur étude menée chez des souris mutées déficitaires en glutathion, Lim et al. concluaient que le stress oxydant au niveau ovarien pourrait entraîner une diminution de la réserve ovarienne par accélération de la déplétion en follicules ovariens primordiaux, liée à une augmentation du recrutement dans le pool folliculaire, associée à une apoptose aux stades plus avancés de développement folliculaire (*Lim et al., 2015*). En cas d'exposition à des concentrations élevées d'O3 durant la folliculogenèse, l'induction d'un stress oxydant ovarien pourrait donc conduire à un recrutement folliculaire plus important, dont le développement serait maintenu par la stimulation ovarienne dans le cadre de la FIV. Il en résulterait une réponse ovarienne plus importante, correspondant à l'effet observé dans notre étude.

Enfin, Legro et al. ne retrouvaient pas d'impact significatif des SO2, PM10 et PM2,5 sur le taux de naissances obtenues par FIV (*Legro et al., 2010*). Dans leurs deux études, Perin et al., observaient quant à eux une augmentation significative du taux de fausses couches chez des femmes ayant eu une exposition de courte durée, dans les 14 jours suivant la date de leurs dernières règles, aux plus fortes concentrations de PM10 (4ème quartile), et ce pour les grossesses obtenues par FIV ou spontanément (*Perin et al., 2010a, Perin et al., 2010b*). Ils

n'observaient en revanche pas de différence significative chez les femmes ayant bénéficié d'une FIV exposées à différentes concentrations de PM10 en termes de paramètres cliniques et de paramètres biologiques (notamment nombre d'ovocytes recueillis, taux de fécondation, morphologie embryonnaire). Dans notre étude, l'impact de la pollution atmosphérique a été étudié sur une période plus longue, couvrant l'ensemble de la gamétogenèse, et l'exposition aux PM10 était significativement associée à certains paramètres de la FIV. En effet, chez les femmes exposées à de plus fortes concentrations de PM10 dans les trois mois précédant la ponction ovarienne, on observait une diminution de la réponse ovarienne, et chez celles exposées à des concentrations plus élevées entre 90 et 60 jours avant et un mois avant la ponction, le nombre de "beaux embryons" obtenu était plus faible. Une tendance à un impact négatif sur le taux d'implantation en cas d'exposition à des concentrations plus élevées de PM10 était également observée, à la limite de la significativité.

Enfin, il n'y avait pas de différence significative entre une exposition longue (15 jours) et une exposition courte (2 jours) à des concentrations élevées de polluants. Ceci est donc en faveur d'un effet significatif de l'exposition aigue, c'est à dire des pics de pollution, plus que de l'exposition chronique.

Néanmoins, cette étude a plusieurs limites. Tout d'abord, du fait du manque de recul pour les ponctions les plus récentes, le taux de naissances vivantes, paramètre le plus pertinent pour évaluer les résultats de la FIV, n'a pas pu être étudié.

Ensuite, probablement du fait d'un trop petit effectif (292 couples), aucun effet n'a pu être observé en termes de taux grossesses évolutives (39% de la population, pour rappel) ou de fausses couches (7% de la population).

De plus, les deux membres du couple habitant et travaillant le plus souvent dans la même ville, les relevés d'exposition étaient dans la grande majorité des cas similaires pour un couple donné. Ceci ne permettait pas de différencier les effets potentiels de la pollution atmosphérique sur la gamétogenèse féminine et/ou masculine, sauf pour la réponse ovarienne.

Ensuite, bien que cette étude ait relevé les indices de qualité de l'air sur les lieux de résidence et de travail des deux membres du couple, elle ne prenait pas en compte le microenvironnement de chacun. En effet, la littérature met en avant la notion d'exposition individuelle, qui dépend du mode de vie du sujet, notamment de ses activités, des trajets effectués (voiture individuelle, périphériques des villes, *etc.*), de la pollution à l'intérieur dans des foyers (chauffage, cuisine, *etc.*), de la proximité des lieux de résidence et de travail des axes routiers, ainsi que de leur distance avec la station de mesure de l'exposition. La non prise en compte de ce microenvironnement pourrait conduire à un biais de classement (*Briggs, 2003; Deffner et al., 2014; Gu et al., 2015; Hansen et al., 2008; Hansen et al., 2010; Jurewicz et al., 2014; Legro et al., 2010; Nethery et al., 2015; Perin et al., 2010a; Perin et al., 2010b; Ritz et al., 2001; Sokol et al., 2006; Sram et al., 2005; Zeger et al., 2000*). De plus, une partie du recueil de données ayant été fait de façon rétrospective, l'existence d'un biais de mémorisation entraînant également une erreur de classement n'est pas à exclure.

Par ailleurs, certains facteurs confondants n'ont pas été pris en compte dans notre étude, comme le statut socio-économique, qui peut être lié à l'exposition à la pollution atmosphérique. Par exemple, les populations ayant un plus faible statut socio-économique sont plus à risque d'habiter dans des quartiers plus exposés. Il en va de même pour le climat et la saison (*Deffner et al., 2014; Green et al., 2009; Hansen et al., 2008; Nieuwenhuijsen et al., 2014; Perin et al., 2010a; Perin et al., 2010b; Slama et al., 2008; Sokol et al., 2006*). Toutefois, comme l'étude a été menée au sein de la région Midi-Pyrénées, cet effet saisonnier est gommé.

Enfin, la pollution de l'air est une mixture de différents polluants qui varie dans l'espace, dont la composition dépend des sources qui y contribuent. Même si nous avons étudié les effets de l'exposition de l'O₃ en fonction des niveaux de NO₂ et de PM₁₀, il existe une relation complexe entre les polluants, rendant la mise en cause de l'un d'eux dans l'effet observé difficile (*Legro et al., 2010; Perin et al., 2010a; Perin et al., 2010b; Ritz et al., 2007; WHO, 2005*).

Malgré cela, les résultats observés dans notre étude semblent être en faveur d'un impact négatif de l'exposition aigüe au NO₂ et aux PM₁₀ sur les résultats de la FIV, ainsi qu'un possible impact positif de l'exposition aigüe à l'O₃ durant la gamétogenèse.

V Conclusion

La pollution atmosphérique est devenue un problème de santé publique, soumise à des valeurs réglementaires. Elle semble avoir un impact négatif sur la santé humaine en général, et plus particulièrement sur la fertilité spontanée, en termes d'issue de grossesses, de paramètres de reproduction masculins et féminins. Plusieurs mécanismes physiopathologiques paraissent être associés pour expliquer cet effet, notamment les modifications hormonales par actions de perturbateurs endocriniens, l'induction d'un stress oxydant et l'altération de l'ADN cellulaire. Dans la littérature, un très petit nombre d'études a évalué cet effet sur la fertilité en assistance médicale à la procréation.

Dans ce contexte, nous avons mené une étude qui avait pour objectif d'évaluer l'impact de la pollution atmosphérique sur les résultats de la FIV en termes de réponse ovarienne à la stimulation, de taux de fécondation, de nombre de "beaux embryons", de taux de grossesses évolutives et de taux d'implantation, selon l'exposition des deux membres du couple sur leurs lieux d'habitation et de travail, durant la gamétogenèse soit les 3 mois précédant la ponction ovarienne, et les 2 mois suivants.

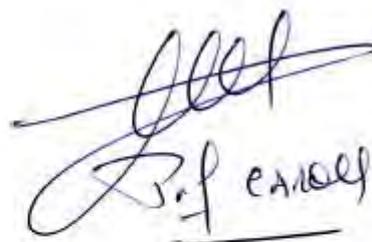
Bien que notre étude possède plusieurs limites et qu'aucun effet significatif n'ait pu être observé sur le taux de grossesses évolutives, probablement du fait d'un trop petit effectif, les résultats étaient en faveur d'un impact négatif de l'exposition aigue à des niveaux élevés de NO₂ et de PM₁₀, et d'un impact positif de l'exposition aigue à des niveaux élevés d'O₃ durant la gamétogenèse sur les résultats de la FIV, en particulier en termes de réponse ovarienne à la stimulation et de morphologie embryonnaire.

D'autres études sur le sujet sont nécessaires, notamment avec de plus gros effectifs, afin de préciser cet effet ainsi que les mécanismes physiopathologiques impliqués.

Vu permis d'imprimer
Le Doyen de la Faculté
De Médecine Rangueil

E. SERRANO

29.3.2016



Bibliographie

- Agarwal A, Prabakaran SA. Mechanism, measurement, and prevention of oxidative stress in male reproductive physiology. *Indian J Exp Biol*. 2005 Nov;43(11):963–74.
- Agarwal A, Sharma RK, Nallella KP, Thomas AJ, Alvarez JG, Sikka SC. Reactive oxygen species as an independent marker of male factor infertility. *Fertil Steril*. 2006 Oct;86(4):878–85.
- Agarwal A, Allamaneni SSR. Free radicals and male reproduction. *J Indian Med Assoc*. 2011 Mar;109(3):184–7.
- Agarwal A, Aponte-Mellado A, Premkumar BJ, Shaman A, Gupta S. The effects of oxidative stress on female reproduction: a review. *Reprod Biol Endocrinol*. 2012;10:49.
- Arbak P, Yavuz O, Bukan N, Balbay O, Ulger F, Annakkaya AN. Serum oxidant and antioxidant levels in diesel exposed toll collectors. *J Occup Health*. 2004 Jul;46(4):281–8.
- Barouki R, Aggerbeck M, Aggerbeck L, Coumoul X. The aryl hydrocarbon receptor system. *Drug Metabol Drug Interact*. 2012;27(1):3–8.
- Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, Hoffmann B, et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014 Mar 1;383(9919):785–95.
- Beelen R, Hoek G, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M, Andersen ZJ, Weinmayr G, et al. Natural-cause mortality and long-term exposure to particle components: an analysis of 19 European cohorts within the multi-center ESCAPE project. *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):525–33.
- Beischlag TV, Luis Morales J, Hollingshead BD, Perdew GH. The aryl hydrocarbon receptor complex and the control of gene expression. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2008;18(3):207–50.
- Briggs D. Environmental pollution and the global burden of disease. *Br Med Bull*. 2003;68:1–24.

- Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, et al. Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med*. 2001 Jun;43(6):567–75.
- Cho AK, Sioutas C, Miguel AH, Kumagai Y, Schmitz DA, Singh M, et al. Redox activity of airborne particulate matter at different sites in the Los Angeles Basin. *Environ Res*. 2005 Sep;99(1):40–7.
- De Kok TMCM, Drieste HAL, Hogervorst JGF, Briedé JJ. Toxicological assessment of ambient and traffic-related particulate matter: a review of recent studies. *Mutat Res*. 2006 Dec;613(2-3):103–22.
- De Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, et al. Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod*. 2003 May;18(5):1055–61.
- Dadvand P, Parker J, Bell ML, Bonzini M, Brauer M, Darrow LA, et al. Maternal exposure to particulate air pollution and term birth weight: a multi-country evaluation of effect and heterogeneity. *Environ Health Perspect*. 2013 Mar;121(3):267–373.
- Deffner V, Küchenhoff H, Maier V, Pitz M, Cyrus J, Breitner S, et al. Personal exposure to ultrafine particles: Two-level statistical modeling of background exposure and time-activity patterns during three seasons. *J Expo Sci Environ Epidemiol*. 2016 Jan;26(1):17–25.
- Dejmek J, Jelínek R, Solansky' I, Benes I, Srám RJ. Fecundability and parental exposure to ambient sulfur dioxide. *Environ Health Perspect*. 2000 Jul;108(7):647–54.
- Deng Z, Chen F, Zhang M, Lan L, Qiao Z, Cui Y, et al. Association between air pollution and sperm quality: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2016 Jan;208(Pt B):663–9.
- Di Ciaula A, Bilancia M. Relationships between mild PM10 and ozone urban air levels and spontaneous abortion: clues for primary prevention. *Int J Environ Health Res*. 2015;25(6):640–55.

- Evenson DP, Wixon R. Environmental toxicants cause sperm DNA fragmentation as detected by the Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA). *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Sep 1;207(2 Suppl):532–7.
- Eeftens M, Hoek G, Gruzieva O, Mölter A, Agius R, Beelen R, et al. Elemental composition of particulate matter and the association with lung function. *Epidemiology*. 2014 Sep;25(5):648–57.
- Fathi Najafi T, LatifnejadRoudsari R, Namvar F, Ghavami Ghanbarabadi V, HadizadehTalasaz Z, Esmaeli M. Air pollution and quality of sperm: a meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J*. 2015 Apr;17(4):e26930.
- Figà-Talamanca I, Cini C, Varricchio GC, Dondero F, Gandini L, Lenzi A, et al. Effects of prolonged automobile driving on male reproduction function: a study among taxi drivers. *Am J Ind Med*. 1996. Dec;30(6):750–8.
- Fleming TP, Kwong WY, Porter R, Ursell E, Fesenko I, Wilkins A, et al. The embryo and its future. *Biol Reprod*. 2004 Oct;71(4):1046–54.
- Foster WG, Neal MS, Han M-S, Dominguez MM. Environmental contaminants and human infertility: hypothesis or cause for concern? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008 Mar;11(3-4):162–76.
- Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, ChecaVizcaíno MA. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jan;31(1):7–13.
- Fukuzawa NH, Ohsako S, Nagano R, Sakaue M, Baba T, Aoki Y, et al. Effects of 3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl, a coplanar polychlorinated biphenyl congener, on cultured neonatal mouse testis. *Toxicol In Vitro*. 2003 Jun;17(3):259–69.
- Gaspari L, Chang SS, Santella RM, Garte S, Pedotti P, Taioli E. Polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts in human sperm as a marker of DNA damage and infertility. *Mutat Res*. 2003 Mar 3;535(2):155–60.

- Green RS, Malig B, Windham GC, Fenster L, Ostro B, Swan S. Residential exposure to traffic and spontaneous abortion. *Environ Health Perspect.* 2009 Dec;117(12):1939–44.
- Gu J, Kraus U, Schneider A, Hampel R, Pitz M, Breitner S, et al. Personal day-time exposure to ultrafine particles in different microenvironments. *Int J Hyg Environ Health.* 2015 Mar;218(2):188–95.
- Guyen A, Kayikci A, Cam K, Arbak P, Balbay O, Cam M. Alterations in semen parameters of toll collectors working at motorways: does diesel exposure induce detrimental effects on semen? *Andrologia.* 2008 Dec;40(6):346–51.
- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO, Charlier C, Chapelle JP. [Oxidative stress]. *Rev Med Liege.* 2007 Oct;62(10):628–38.
- Hammoud A, Carrell DT, Gibson M, Sanderson M, Parker-Jones K, Peterson CM. Decreased sperm motility is associated with air pollution in Salt Lake City. *Fertil Steril.* 2010 Apr;93(6):1875–9.
- Han Y, Xia Y, Zhu P, Qiao S, Zhao R, Jin N, et al. Reproductive hormones in relation to polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) metabolites among non-occupational exposure of males. *Sci Total Environ.* 2010 Jan 15;408(4):768–73.
- Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environ Health Perspect.* 2008 Mar;116(3):362–9.
- Hansen C, Luben TJ, Sacks JD, Olshan A, Jeffay S, Strader L, et al. The effect of ambient air pollution on sperm quality. *Environ Health Perspect.* 2010 Feb;118(2):203–9.
- Hernández-Ochoa I, Karman BN, Flaws JA. The role of the aryl hydrocarbon receptor in the female reproductive system. *BiochemPharmacol.* 2009 Feb 15;77(4):547–59.
- Hoek G, Krishnan RM, Beelen R, Peters A, Ostro B, Brunekreef B, et al. Long-term air pollution exposure and cardio- respiratory mortality: a review. *Environ Health.* 2013;12(1):43.

- Hsu P-C, Chen I-Y, Pan C-H, Wu K-Y, Pan M-H, Chen J-R, et al. Sperm DNA damage correlates with polycyclic aromatic hydrocarbons biomarker in coke-oven workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 May;79(5):349–56.
- Ieradi LA, Cristaldi M, Mascanzoni D, Cardarelli E, Grossi R, Campanella L. Genetic damage in urban mice exposed to traffic pollution. *Environ Pollut*. 1996;92(3):323–8.
- Inyang F, Ramesh A, Kopsombut P, Niaz MS, Hood DB, Nyanda AM, et al. Disruption of testicular steroidogenesis and epididymal function by inhaled benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol*. 2003 Oct;17(5):527–37.
- Izawa H, Kohara M, Watanabe G, Taya K, Sagai M. Diesel exhaust particle toxicity on spermatogenesis in the mouse is aryl hydrocarbon receptor dependent. *J Reprod Dev*. 2007 Oct;53(5):1069–78. a)
- Izawa H, Kohara M, Watanabe G, Taya K, Sagai M. Effects of diesel exhaust particles on the male reproductive system in strains of mice with different aryl hydrocarbon receptor responsiveness. *J Reprod Dev*. 2007 Dec;53(6):1191–7. b)
- Jeng HA, Yu L. Alteration of sperm quality and hormone levels by polycyclic aromatic hydrocarbons on airborne particulate particles. *J Environ Sci Health A Tox Hazard Subst Environ Eng*. 2008 Jun;43(7):675–81.
- Jurewicz J, Hanke W, Radwan M, Bonde JP. Environmental factors and semen quality. *Int J Occup Med Environ Health*. 2009;22(4):305–29.
- Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Polańska K, Radwan P, Jakubowski L, et al. The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environ Mol Mutagen*. 2015 Jan;56(1):50–9.
- Kelly FJ. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med*. 2003 Aug;60(8):612–6.
- Kizu R, Okamura K, Toriba A, Mizokami A, Burnstein KL, Klinge CM, et al. Antiandrogenic activities of diesel exhaust particle extracts in PC3/AR human prostate carcinoma cells. *Toxicol Sci*. 2003 Dec;76(2):299–309.

- Kovacic B, Vlaisavljevic V, Reljic M, Cizek-Sajko M. Developmental capacity of different morphological types of day 5 human morulae and blastocysts. *Reprod Biomed Online*. 2004 Jun;8(6):687–94.
- Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction. *Hum Reprod*. 2010 May;25(5):1317–24.
- Li C, Taneda S, Suzuki AK, Furuta C, Watanabe G, Taya K. Estrogenic and anti-androgenic activities of 4-nitrophenol in diesel exhaust particles. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006 Nov 15;217(1):1–6.
- Lim J, Nakamura BN, Mohar I, Kavanagh TJ, Luderer U. Glutamate Cysteine Ligase Modifier Subunit (Gclm) Null Mice Have Increased Ovarian Oxidative Stress and Accelerated Age-Related Ovarian Failure. *Endocrinology*. 2015 Sep;156(9):3329–43.
- Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Farland LV, Hewlett MM, Chavarro J, et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod*. 2016 Mar;31(3):638–47.
- Maluf M, Perin PM, FoltranJanuário DAN, NascimentoSaldiva PH. In vitro fertilization, embryo development, and cell lineage segregation after pre- and/or postnatal exposure of female mice to ambient fine particulate matter. *Fertil Steril*. 2009 Nov;92(5):1725–35.
- Meek MD. Ah receptor and estrogen receptor-dependent modulation of gene expression by extracts of diesel exhaust particles. *Environ Res*. 1998 Nov;79(2):114–21.
- Mesquita SR, van Drooge BL, Oliveira E, Grimalt JO, Barata C, Vieira N, et al. Differential embryotoxicity of the organic pollutants in rural and urban air particles. *Environ Pollut*. 2015 Nov;206:535–42.
- Misaki K, Suzuki M, Nakamura M, Handa H, Iida M, Kato T, et al. Aryl hydrocarbon receptor and estrogen receptor ligand activity of organic extracts from road dust and diesel exhaust particulates. *Arch Environ Contam Toxicol*. 2008 Aug;55(2):199–209.

Mohallem SV, de Araújo Lobo DJ, Pesquero CR, Assunção JV, de Andre PA, Saldiva PHN, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo. *Environ Res.* 2005 Jun;98(2):196–202.

Muratori M, Tamburrino L, Marchiani S, Cambi M, Olivito B, Azzari C, et al. Investigation on the Origin of Sperm DNA Fragmentation: Role of Apoptosis, Immaturity and Oxidative Stress. *Mol Med.* 2015;21:109–22.

Nethery E, Leckie SE, Teschke K, Brauer M. From measures to models: an evaluation of air pollution exposure assessment for epidemiological studies of pregnant women. *Occup Environ Med.* 2008 Sep;65(9):579–86.

Nieuwenhuijsen MJ, Basagaña X, Dadvand P, Martinez D, Cirach M, Beelen R, et al. Air pollution and human fertility rates. *Environ Int.* 2014 Sep;70:9–14.

Noguchi K, Toriba A, Chung SW, Kizu R, Hayakawa K. Identification of estrogenic/anti-estrogenic compounds in diesel exhaust particulate extract. *Biomed Chromatogr.* 2007 Nov;21(11):1135–42.

Ogliari KS, Lichtenfels AJ de FC, de Marchi MRR, Ferreira AT, Dolhnikoff M, Saldiva PHN. Intrauterine exposure to diesel exhaust diminishes adult ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2013 May;99(6):1681–8.

Oh SM, Ryu BT, Chung KH. Identification of estrogenic and antiestrogenic activities of respirable diesel exhaust particles by bioassay-directed fractionation. *Arch Pharm Res.* 2008 Jan;31(1):75–82.

Okamura K, Kizu R, Toriba A, Klinge CM, Hayakawa K. Antiestrogenic Activity of Extracts of Diesel Exhaust Particulate Matter in MCF-7 Human Breast Carcinoma Cells. *Polycyclic Aromatic Compounds.* 2002 Jan;22(3-4):747–59.

ORAMIP: historique des alertes. [ORAMIP/portail/historique_alertes](http://oramip/portail/historique_alertes)

ORAMIP: les polluants de l'air. <http://oramip.atmo-midipyrenees.org/les-publications-de-l-oramip/info-pollution-de-l-air/polluants-de-l-air?limitstart=0>

ORAMIP: les seuils d'alerte. ORAMIP/la-reglementation/reperes-reglementaires/niveaux-d-alerte

Owens CV, Lambright C, Cardon M, Gray LE, Gullett BK, Wilson VS. Detection of androgenic activity in emissions from diesel fuel and biomass combustion. *Environ Toxicol Chem.* 2006 Aug;25(8):2123–31.

Perin PM, Maluf M, Januário DN, Saldiva PH. Effects of short-term exposure of female mice to diesel exhaust particles on in vitro fertilization and embryo development. *Fertil Steril.* 2008 Sep 1;90:S206.

Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, NicolosiFoltranJanuário DA, NascimentoSaldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril.* 2010 Jan;93(1):301–3. a

Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Januário DANF, Saldiva PHN. Impact of short-term preconceptional exposure to particulate air pollution on treatment outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF/ET). *J Assist Reprod Genet.* 2010 Jul;27(7):371–82. b

Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* 2013 Aug;14(9):813–22.

Radwan M, Jurewicz J, Polańska K, Sobala W, Radwan P, Bochenek M, et al. Exposure to ambient air pollution-does it affect semen quality and the level of reproductive hormones? *Ann Hum Biol.* 2016 Jan;43(1):50–6.

Revel A, Raanani H, Younglai E, Xu J, Han R, Savouret JF, et al. Resveratrol, a natural aryl hydrocarbon receptor antagonist, protects sperm from DNA damage and apoptosis caused by benzo(a)pyrene. *Reprod Toxicol.* 2001 Oct;15(5):479–86.

- Richter KS, Harris DC, Daneshmand ST, Shapiro BS. Quantitative grading of a human blastocyst: optimal inner cell mass size and shape. *Fertil Steril*. 2001 Dec;76(6):1157–67.
- Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol*. 2002 Jan 1;155(1):17–25.
- Ritz B, Wilhelm M, Hoggatt KJ, Ghosh JKC. Ambient air pollution and preterm birth in the environment and pregnancy outcomes study at the University of California, Los Angeles. *Am J Epidemiol*. 2007 Nov 1;166(9):1045–52.
- Ritz B, Wilhelm M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: methodologic issues in an emerging field. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008 Feb;102(2):182–90.
- Rocha E Silva IR, Lichtenfels AJFC, Amador Pereira LA, Saldiva PHN. Effects of ambient levels of air pollution generated by traffic on birth and placental weights in mice. *Fertil Steril*. 2008 Nov;90(5):1921–4.
- Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod*. 2013 Feb;28(2):462–70.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod*. 2005 Oct;20(10):2776–83.
- Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Hum Reprod Update*. 2008 Aug;14(4):345–57.
- Selevan SG, Borkovec L, Slott VL, Zudová Z, Rubes J, Evenson DP, et al. Semen quality and reproductive health of young Czech men exposed to seasonal air pollution. *Environ Health Perspect*. 2000 Sep;108(9):887–94.
- Shah PS, Balkhair T, Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW births. Air pollution and birth outcomes: a systematic review. *Environ Int*. 2011 Feb;37(2):498–516.

- Shah ASV, Langrish JP, Nair H, McAllister DA, Hunter AL, Donaldson K, et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2013 Sep 21;382(9897):1039–48.
- Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol*. 2011 Jan 14;24(1):6–19.
- Sklorz M, Briedé J-J, Schnelle-Kreis J, Liu Y, Cyrus J, de Kok TM, et al. Concentration of oxygenated polycyclic aromatic hydrocarbons and oxygen free radical formation from urban particulate matter. *J Toxicol Environ Health Part A*. 2007 Nov;70(21):1866–9.
- Slama R, Darrow L, Parker J, Woodruff TJ, Strickland M, Nieuwenhuijsen M, et al. Meeting report: atmospheric pollution and human reproduction. *Environ Health Perspect*. 2008 Jun;116(6):791–8.
- Slama R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R. Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology*. 2013 Nov;24(6):871–9.
- Srám RJ, Benes I, Binková B, Dejmek J, Horstman D, Kotěšovec F, et al. Teplice program--the impact of air pollution on human health. *Environ Health Perspect*. 1996 Aug;104 Suppl 4:699–714.
- Srám R. Impact of air pollution on reproductive health. *Environ Health Perspect*. 1999 Nov;107(11):A542–3.
- Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT. Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environ Health Perspect*. 2006 Mar;114(3):360–5.
- Somers CM, Yauk CL, White PA, Parfett CLJ, Quinn JS. Air pollution induces heritable DNA mutations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002 Dec 10;99(25):15904–7.
- Somers CM, McCarry BE, Malek F, Quinn JS. Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice. *Science*. 2004 May 14;304(5673):1008–10.
- Somers CM, Cooper DN. Air pollution and mutations in the germline: are humans at risk? *Hum Genet*. 2009 Mar;125(2):119–30.

- Somers CM. Ambient air pollution exposure and damage to male gametes: human studies and in situ “sentinel” animal experiments. *Syst Biol Reprod Med*. 2011 Feb;57(1-2):63–71.
- Srám RJ, Binková B, Dejmek J, Bobak M. Ambient air pollution and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Environ Health Perspect*. 2005 Apr;113(4):375–82.
- Stieb DM, Chen L, Eshoul M, Judek S. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environ Res*. 2012 Aug;117:100–11.
- Takeda K, Tsukue N, Yoshida S. Endocrine-disrupting activity of chemicals in diesel exhaust and diesel exhaust particles. *Environ Sci*. 2004;11(1):33–45.
- Taneda S, Hayashi H, Sakata M, Yoshino S, Suzuki A, Sagai M, et al. Anti-estrogenic activity of diesel exhaust particles. *Biol Pharm Bull*. 2000 Dec;23(12):1477–80.
- Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, Snow R, Carlson J, You L, et al. Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *Am J Ind Med*. 2000 Nov;38(5):555–64.
- Tomei G, Ciarrocca M, Fortunato BR, Capozzella A, Rosati MV, Cerratti D, et al. Exposure to traffic pollutants and effects on 17-beta-estradiol (E2) in female workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 2006 Oct;80(1):70–7.
- Tsai M-Y, Hoek G, Eeftens M, de Hoogh K, Beelen R, Beregszászi T, et al. Spatial variation of PM elemental composition between and within 20 European study areas--Results of the ESCAPE project. *Environ Int*. 2015 Nov;84:181–92.
- Tvrđá E, Kňážícká Z, Bárdos L, Massányi P, Lukáč N. Impact of oxidative stress on male fertility - a review. *Acta Vet Hung*. 2011 Dec;59(4):465–84.
- Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Caldini EG, Maciel Ribeiro AAC, Mayhew TM, Saldiva PHN, et al. Particulate urban air pollution affects the functional morphology of mouse placenta. *Biol Reprod*. 2008 Sep;79(3):578–84.

- Veras MM, Damaceno-Rodrigues NR, Guimarães Silva RM, Scoriza JN, Saldiva PHN, Caldini EG, et al. Chronic exposure to fine particulate matter emitted by traffic affects reproductive and fetal outcomes in mice. *Environ Res.* 2009 Jul;109(5):536–43.
- Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol.* 2013;66(1):60–7.
- Wang J, Wu W, Henkelmann B, You L, Kettrup A, Schramm K-W. Presence of estrogenic activity from emission of fossil fuel combustion as detected by a recombinant yeast bioassay. *Atmospheric Environment.* 2003;37:3225–35.
- Watanabe N. Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses. *Toxicol Lett.* 2005 Jan 15;155(1):51–8.
- WHO | Air quality guidelines - global update 2005 [Internet]. WHO. [cited 2016 Feb 8]. Available from:
http://www.who.int/phe/health_topics/outdoorair/outdoorair_agg/en/
- Wijesekara GUS, Fernando DMS, Wijerathna S, Bandara N. Environmental and occupational exposures as a cause of male infertility. *Ceylon Med J.* 2015 Jun;60(2):52–6.
- Wolf K, Stafoggia M, Cesaroni G, Andersen ZJ, Beelen R, Galassi C, et al. Long-term Exposure to Particulate Matter Constituents and the Incidence of Coronary Events in 11 European Cohorts. *Epidemiology.* 2015 Jul;26(4):565–74.
- Wu F, Tian F-J, Lin Y. Oxidative Stress in Placenta: Health and Diseases. *Biomed Res Int.* 2015;2015:293271. a)
- Wu F, Tian F-J, Lin Y, Xu W-M. Oxidative Stress: Placenta Function and Dysfunction. *Am J Reprod Immunol.* 2015 Nov 21. b)
- Yauk C, Polyzos A, Rowan-Carroll A, Somers CM, Godschalk RW, Van Schooten FJ, et al. Germ-line mutations, DNA damage, and global hypermethylation in mice exposed to particulate air pollution in an urban/industrial location. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2008 Jan 15;105(2):605–10.

- Yoshida S, Sagai M, Oshio S, Umeda T, Ihara T, Sugamata M, et al. Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. *Int J Androl*. 1999 Oct;22(5):307–15.
- Yoshida S, Hirano S, Shikagawa K, Hirata S, Rokuta S, Takano H, et al. Diesel exhaust particles suppress expression of sex steroid hormone receptors in TM3 mouse Leydig cells. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2007 Nov;24(3):292–6.
- Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update*. 2005 Feb;11(1):43–57.
- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, Samet JM, Schwartz J, Dockery D, et al. Exposure measurement error in time-series studies of air pollution: concepts and consequences. *Environ Health Perspect*. 2000 May;108(5):419–26.

Annexes

POLLUANT	TYPE	PÉRIODE CONSIDÉRÉE	VALEUR	MODE DE CALCUL
PARTICULES EN SUSPENSION DE DIAMÈTRE < 10 MICRONS	Valeur limite	Année civile	50 µg/m ³	35 jours de dépassement autorisés par année civile
		Année civile	40 µg/m ³	Moyenne
	Objectif de qualité	Année civile	30 µg/m ³	Moyenne
PARTICULES EN SUSPENSION DE DIAMÈTRE < 2.5 MICRONS	Valeur limite	Année civile	27 µg/m ³ (25 µg/m ³ en 2015)	Moyenne
	Valeur cible	Année civile	20 µg/m ³ (à respecter en 2015)	Moyenne
	Objectif de qualité	Année civile	10 µg/m ³	Moyenne
DIOXYDE D'AZOTE	Valeur limite protection de la santé humaine	Année civile	200 µg/m ³	18 heures de dépassement autorisées par année civile
		Année civile	40 µg/m ³	Moyenne
	Valeur limite protection de la végétation	Année civile	30 µg/m ³ (NO _x)	Moyenne
OZONE	Valeur cible pour la protection de la santé	8 h	120 µg/m ³	Moyenne glissante ⁽²⁾ à ne pas dépasser plus de 25 jours par année civile
	Objectif de qualité pour la protection de la santé	8 h	120 µg/m ³	Moyenne glissante ⁽¹⁾
	Valeur cible pour la protection de la végétation	Du 01/05 au 31/07	18 000 µg/m ³	Valeur par heure en AOT40 ⁽³⁾
	Objectif de qualité pour la protection de la végétation	Du 01/05 au 31/07	6 000 µg/m ³	Valeur par heure en AOT40 ⁽³⁾
DIOXYDE DE SOUFRE	Valeur limite protection de la santé humaine	Année civile	350 µg/m ³	24 heures de dépassement autorisées par année civile
		Année civile	125 µg/m ³	3 jours de dépassement autorisés par année civile
	Valeur limite protection des écosystèmes	Année civile	20 µg/m ³	Moyenne
		Du 01/10 au 31/03	20 µg/m ³	Moyenne
Objectif de qualité	Année civile	50 µg/m ³	Moyenne	
MONOXYDE DE CARBONE	Valeur limite protection de la santé humaine	8 h	10 mg/m ³	Maximum journalier de la moyenne glissante
BENZO(A) PYRÈNE	Valeur cible	Année civile	1 ng/m ³	Moyenne
BENZÈNE	Valeur limite protection de la santé humaine	Année civile	5 µg/m ³	Moyenne
	Objectif de qualité	Année civile	2 µg/m ³	Moyenne
PLOMB	Valeur limite	Année civile	0,5 µg/m ³	Moyenne
	Objectif de qualité	Année civile	0,25 µg/m ³	Moyenne
ARSENIC	Valeur cible	Année civile	6 ng/m ³	Moyenne
CADMIUM	Valeur cible	Année civile	5 ng/m ³	Moyenne
NICKEL	Valeur cible	Année civile	20 ng/m ³	Moyenne

µg/m³ = microgramme par mètre cube, ng/m³ = nanogramme par mètre cube, mg/m³ = milligramme par mètre cube

(1) La moyenne glissante est calculée toutes les heures. Les dépassements des seuils sont déclenchés selon les modalités décrites par les arrêtés préfectoraux en vigueur et/ou la procédure interne de gestion des dépassements de seuil d'information et d'alerte.

(2) Le maximum journalier de la moyenne sur 8 heures est sélectionné après examen des moyennes glissantes sur 8 heures, calculées à partir des données horaires et actualisées toutes les heures. Chaque moyenne sur 8 heures ainsi calculée est attribuée au jour où elle s'achève : la première période considérée pour le calcul sur un jour donné sera la période comprise entre 17 heures la veille et 1 heure le jour même et la dernière période considérée pour un jour donné sera la période comprise entre 16 heures et minuit le même jour

(3) L'AOT40, exprimé en µg/m³ par heure, est égal à la somme des différences entre les concentrations horaires supérieures à 80 µg/m³ (soit 40 ppb) et 80 µg/m³ en utilisant uniquement les valeurs sur une heure mesurées quotidiennement entre 8 heures et 20 heures, durant une période donnée.



Annexe 1- Valeurs réglementaires des différents polluants atmosphériques selon le code de l'environnement. Source : <http://oramip.atmo-midipyrenees.org>

POLLUANT	TYPE	PÉRIODE CONSIDÉRÉE	VALEUR	MOYEN DE CALCUL
PARTICULES EN SUSPENSION DE DIAMÈTRE < 10 MICRONS	Seuil d'alerte	24h	60 µg/m ³	Moyenne glissante à 8h et à 14h ^(*)
	Seuil de recommandation et d'information	24h	50 µg/m ³	En cas de persistance du dépassement sur 3 jours
DIOXYDE D'AZOTE	Seuil d'alerte	Horaire	400 µg/m ³	Moyenne
	Seuil de recommandation et d'information	Horaire	200 µg/m ³	En cas de persistance du dépassement sur 3 jours
	Seuil d'alerte	Horaire	200 µg/m ³	Moyenne
OZONE	Seuil d'alerte	3 h consécutives	240 µg/m ³	Moyenne horaire
		3 h consécutives	300 µg/m ³	Moyenne horaire
		Horaire	360 µg/m ³	Moyenne
	Seuil de recommandation et d'information	Horaire	180 µg/m ³	Moyenne
DIOXYDE DE SOUFRE	Seuil d'alerte	Horaire	500 µg/m ³	Moyenne - Dépassé pendant 3 heures consécutives
	Seuil de recommandation et d'information	Horaire	300 µg/m ³	Moyenne

µg/m³ = microgramme par mètre cube

(*) La moyenne glissante est calculée toutes les heures. Les dépassements des seuils sont déclarés selon les modalités décrites par les arrêtés préfectoraux en vigueur et/ou la procédure interne de gestion des dépassements de seuil d'information et d'alerte.

Seuil d'alerte

Niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine de l'ensemble de la population et à partir duquel des mesures doivent immédiatement être prises.

Seuil de recommandation et d'information

Niveau au-delà duquel une exposition de courte durée présente un risque pour la santé humaine des groupes de personnes particulièrement sensibles (personnes âgées, enfants en bas âge, patients souffrant d'une pathologie cardiaque ou respiratoire, ...) et pour lequel des informations immédiates et adéquates sont nécessaires.

Annexe 2- **Seuil de déclenchement des épisodes de pollution atmosphérique.** Source : <http://oramip.atmo-midipyrenees.org>

Indice de qualité de l'air...	Valeur de l'indice	Dioxyde d'azote NO₂ µg/m³	Ozone O₃ µg/m³	Dioxyde de soufre SO₂ µg/m³	Particules PM10 µg/m³
TRES BON	1	0-29	0-29	0-39	0-6
TRES BON	2	30-54	30-54	40-79	7-13
BON	3	55-84	55-79	80-119	14-20
BON	4	85-109	80-104	120-159	21-27
MOYEN	5	110-134	105-129	160-199	28-34
MEDIOCRE	6	135-164	130-149	200-249	35-41
MEDIOCRE	7	165-199	150-179	250-299	42-49
MAUVAIS	8	200-274	180-209	300-399	50-64
MAUVAIS	9	275-399	210-239	400-499	65-79
TRES MAUVAIS	10	>= 400	>=240	>=500	>=80

µg/m³ = microgramme par mètre cube

Annexe 3- **Les règles de calcul des indices de qualité de l'air.** L'indice ATMO est calculé à partir des niveaux de pollution mesurés sur des sites représentatifs de la population urbaine ou de fond. Pour chaque polluant, un sous-indice est calculé par des grilles de correspondances avec les concentrations de polluants relevées. Les sous-indices pour le dioxyde d'azote, l'ozone et le dioxyde de soufre sont calculés à partir de la moyenne des maxima horaires enregistrés tandis que le sous-indice pour les particules en suspension de diamètre inférieur à 10 microns est obtenu à partir de la moyenne des moyennes journalières. L'indice ATMO global est le plus élevé des 4 sous-indices.

Source : <http://oramip.atmo-midi-pyrenees.org>

TITRE EN ANGLAIS : Impact of air pollution on *in vitro* fertilization results

RÉSUMÉ EN ANGLAIS: Air pollution has been reported to have an adverse effect on global human health, but also on reproductive function. The objective of this study was to evaluate the impact of air pollution on *in vitro* fertilization (IVF) results. Data concerning daily exposure to air pollution from 292 couples undergoing IVF in Toulouse's CHU between April 2012 and December 2015 were collected, using residential and work address, during the three months preceding and the two months following oocyte retrieval. Increases in nitrogen dioxide and PM10 concentrations during gametogenesis were negatively associated to IVF results, while increases in ozone concentrations were positively associated to IVF results, mainly in terms of ovarian response to stimulation and embryo morphology.

IMPACT DE LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE SUR LES RÉSULTATS DE LA FÉCONDATION *IN VITRO*

Toulouse le 15 Avril 2016

RESUME EN FRANÇAIS :

La pollution atmosphérique semble avoir un effet néfaste sur la santé humaine et notamment la reproduction. Notre objectif était d'évaluer son impact sur les résultats de la fécondation *in vitro* (FIV). Les données d'exposition de 292 couples ayant bénéficié d'une FIV au CHU de Toulouse entre avril 2012 et décembre 2015 ont été recueillies, en fonction du lieu d'habitation et de travail de chaque membre du couple, durant les 3 mois précédant et les 2 mois suivant la ponction ovarienne. Une exposition aigue à de fortes concentrations de dioxyde d'azote et de particules en suspension pendant la gamétogenèse était négativement associée aux résultats de la FIV, tandis qu'une exposition à de fortes concentrations d'ozone y était positivement associée, principalement en termes de réponse ovarienne à la stimulation et de morphologie embryonnaire.

TITRE EN ANGLAIS : Impact of air pollution on *in vitro* fertilization results

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : fécondation *in vitro*, pollution atmosphérique, ozone (O3), dioxyde d'azote (NO2), particules en suspension (PM10), ovaire, embryon.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse - Purpan
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Monsieur le Pr Jean PARINAUD