

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2016

2016 TOU3 1609

THÈSE

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

Présentée et soutenue publiquement

par

Pauline VABRE

le 19 octobre 2016

EXPOSITION AUX TOXIQUES ENVIRONNEMENTAUX ET
RÉSULTATS EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Directeur de thèse : Pr Jean PARINAUD

JURY

Monsieur le Professeur L. BUJAN	Président
Monsieur le Professeur J. PARINAUD	Assesseur
Monsieur le Professeur P. CARON	Assesseur
Madame le Docteur F. LESOURD	Assesseur
Monsieur le Docteur R. LEANDRI	Suppléant
Madame le Docteur C.COHADE	Membre invité



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. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL B	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Doyen 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. BONAFÉ
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. LAZORTHES 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. FABIÉ	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL JF

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE	Professeur JL. ADER
Professeur CONTÉ	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur MURAT	Professeur L. LARENG
Professeur MANELFE	Professeur F. JOFFRE
Professeur LOUVET	Professeur B. BONEU
Professeur SARRAMON	Professeur H. DABERNAT
Professeur CARATERO	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. BONNEVIALLE 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		
M. MOSCOVICI Jacques	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh	Gériatrie	P.U.	
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie	M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale
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. ALRIC Laurent	Médecine Interne
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL Jean-François	Physiologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie
M. BUJAN Louis	Urologie-Andrologie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN Bernard (C.E)	Thérapeutique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie
M. GLOCK Yves	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
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

M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. FRANCHITTO Nicolas	Toxicologie
M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie
M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. OTAL Philippe	Radiologie
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique
M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

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. DEDOUI 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 TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement		
M. TRICOIRE Jean-Louis	Anatomie et Chirurgie Orthopédique		
M. VINCENT Christian	Biologie Cellulaire		

M.C.U.

M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres 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

Table des matières

Liste des abréviations et sigles page 4

Introduction page 5

Partie I : Les toxiques environnementaux page 6

A. GENERALITES SUR LES TOXIQUES ENVIRONNEMENTAUX : PAGE 6

1) Définitions page 6

2) Les voies d'exposition : page 6

a- Les facteurs extrinsèques page 7

b- Les facteurs professionnels page 8

c- Les facteurs comportementaux page 9

3) Evaluation de risque page 9

B. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES : PAGE 9

1) La perturbation hormonale : page 10

a- Définition page 10

b- Les substances page 10

c- Effet des PE sur l'organisme page 12

d- Les niveaux d'action des PE page 12

e- Quelques notions importantes page 14

2) Le stress oxydatif page 15

3) Les mécanismes épigénétiques page 16

4) Notion de fenêtre d'exposition page 17

C. LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION : PAGE 18

- 1) Les effets des facteurs extrinsèques : page 18
 - a- Chez la femme..... page 18
 - b- Chez l'homme page 20

- 2) Les effets des facteurs professionnels : page 22
 - a- Les facteurs physiques page 22
 - b- Les facteurs chimiques..... page 23
 - c- Les facteurs psycho-sociaux page 24

- 3) Les effets des facteurs comportementaux : page 24
 - a- Le tabac page 24
 - b- L'alcool page 25
 - c- Les drogues page 26
 - d- La nutrition..... page 27

D. LES EFFETS SUR LES RESULTATS EN AMP : PAGE 28

- 1) Les effets des toxiques environnementaux page 28

- 2) Les effets des facteurs comportementaux..... page 30
 - a- Le tabac page 30
 - b- L'alcool page 31
 - c- Les drogues page 31
 - d- La nutrition..... page 31

Partie II : Descriptif de l'étude page 33

A. OBJECTIFS PAGE 33

B. MATERIEL ET METHODE : PAGE 33

- 1) Design de l'étude page 33
- 2) Population page 33
- 3) Critères de jugement page 34
- 4) Méthode d'évaluation page 34

5) Analyse statistiques.....	page 35
6) Consentement et encadrement éthique	page 35

Partie III: Résultatspage 36

A. EXPOSITION SELON LE MILIEU DE VIE.....	PAGE 39
B. EXPOSITION PROFESSIONNELLE	PAGE 47
C. EXPOSITION SELON LE STYLE DE VIE.....	PAGE 52
D. EXPOSITION SELON LES LOISIRS.....	PAGE 57

Partie IV : Discussion.....page 61

A. DISCUSSION DES RESULTATS.....	PAGE 61
1) Exposition selon le milieu de vie	page 61
2) Exposition professionnelle	page 63
3) Exposition selon le style de vie.....	page 63
4) Exposition selon les loisirs	page 65
B. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE.....	PAGE 66
1) Forces de l'étude.....	page 66
2) Limites de l'étude	page 67
C. PRISE EN CHARGE DES COUPLES.....	PAGE 69
D. PERSPECTIVES ET ENJEUX.....	PAGE 71

Conclusionpage 72

Références bibliographiquespage 73

Annexespage 84

A. QUESTIONNAIRES.....	PAGE 85
B. AVIS FAVORABLE DU COMITE D'ETHIQUE.....	PAGE 90
C. AVIS FAVORABLE DU CCTIRS.....	PAGE 91

Liste des abréviations et sigles

- ABM : Agence de biomédecine
- AFSSA : Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments
- AhR : Récepteur aryl-hydrocarbure
- AMP : Aide médicale à la procréation
- Axe HH : Axe hypothalamo-hypophysaire
- BPA : Bisphénol A
- DDT : Dichloro-diphényl-trichloroéthane
- DEHP : Di (2-éthylhexyl) phtalate
- DNC : délai nécessaire à concevoir
- EFSA : European Food Safety Authority
- FCS : Fausse couche spontanée
- FIV : Fécondation in vitro
- ICSI : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde
- INRS : Institut national de recherche et sécurité
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
- MEHP : Mono (2-éthylhexyl) phtalate
- IOP : Insuffisance ovarienne prématurée
- PAH : Hydrocarbures aromatiques polycycliques
- PCB : Biphényles polychlorés
- PCOS : Syndrome des ovaires polykystiques
- PE : Perturbateur endocrinien
- POP : Polluants organiques persistants
- PFOA : Acide perfluorooctanoïque
- ROS : Reactive Oxygen Species = Dérivés réactifs de l'oxygène
- SHBG : Sex Hormone-Binding Globulin
- SPFO : Sulfonate de perfluorooctane

Introduction

De nombreux éléments de preuve rassemblés ces dernières décennies ont permis d'affirmer que certaines substances chimiques, physiques et biologiques présentes dans notre environnement, sont susceptibles d'induire des effets néfastes sur la reproduction humaine.

Les toxiques environnementaux désignent l'ensemble de ces facteurs exogènes, non-essentiels aux êtres humains. Ces éléments peuvent notamment agir tels des perturbateurs endocriniens et être à l'origine d'un déséquilibre hormonal des systèmes de santé et de reproduction.

La reproduction est un processus continu qui débute par la formation des gamètes, la fécondation, puis le développement intra-utérin et post-natal de la progéniture. Ces étapes sont régulées de façon complexe, par le système hormonal. Toute perturbation de l'équilibre de ce système peut entraîner une altération de l'état physiologique de l'organisme et de la fertilité. Les étapes du développement sont une période particulièrement vulnérable aux effets des toxiques environnementaux. L'effet, non seulement peut avoir des répercussions sur la fertilité de l'individu exposé, mais également sur la fertilité de sa progéniture, on parle alors d'effet transgénérationnel.

L'industrialisation de notre société maximise l'utilisation de ces substances au potentiel reprotoxique, et cela pose un réel problème de santé publique.

De nombreuses études, ont étudié l'effet délétère d'une substance en particulier sur la reproduction, mais très peu ont une vision globale de l'exposition multifactorielle à l'ensemble des toxiques environnementaux.

L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et l'agence de la biomédecine (ABM) ont fait part de leurs inquiétudes, le 18 décembre 2012 en remettant un rapport au Parlement. Ils précisent la nécessité d'intensifier les recherches dans ce domaine, en axant particulièrement sur l'effet des multi-expositions, et la notion d'effet transgénérationnel (2013).

En se basant sur ces objectifs, nous avons souhaité identifier de façon généraliste, la poly-exposition aux toxiques environnementaux des femmes prises en charge en aide médicale à la procréation (AMP), et évaluer leur impact potentiel sur les résultats des tentatives de fécondation in vitro (FIV) et FIV avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

Si de tels liens étaient mis en évidence, il conviendrait de détecter au plus tôt les expositions aux toxiques, et mettre en œuvre des moyens de prévention pour limiter ces expositions. La finalité serait d'une part, d'atténuer les effets sur les résultats en AMP, et d'autre part, d'endiguer le phénomène transgénérationnel pour protéger la fertilité des générations futures.

Partie I - Les toxiques environnementaux

A. GENERALITES SUR LES TOXIQUES ENVIRONNEMENTAUX :

1) Définitions:

Les facteurs environnementaux regroupent l'ensemble des agents exogènes, pouvant être de nature chimique, physique ou biologique, présents dans notre environnement.

Il existe plusieurs façons de les catégoriser, selon différents critères tels que leur origine, leur nature, leur mode d'action, leur propriété... (Rapport INSERM 2013, lien internet).

L'institut national de recherche et de sécurité (INRS) définit les reprotoxiques, comme des substances susceptibles d'entraîner une atteinte au développement et à la fertilité. Elles peuvent altérer la reproduction et la fertilité, à toutes les étapes du développement, de la gamétogenèse, à la fécondation, à l'implantation de l'embryon et à la capacité future de reproduction.

On distingue les substances dont la reprotoxicité est avérée chez l'homme (catégorie 1), à celle dont l'action est reconnue chez les animaux mais incertaine chez l'homme (catégorie 2), et celle dont les données animales sont incertaines et les données humaines inexistantes (catégorie 3). La réglementation européenne interdit ou restreint sévèrement la mise sur le marché des toxiques de catégories 1 et 2, afin de protéger la fertilité des populations.

2) Les voies d'exposition :

L'exposition humaine aux facteurs environnementaux est médiée essentiellement par la nourriture, l'eau, l'air et le contact cutané. La population générale est exposée de façon ubiquitaire à ces toxiques (Caserta et al. 2011). Toutefois, les niveaux d'exposition vont varier d'un individu à l'autre selon son lieu de vie, sa profession, ses loisirs, et ses habitudes de vie.

Nous pouvons distinguer 3 grandes voies d'exposition à ces toxiques (Figure 1).

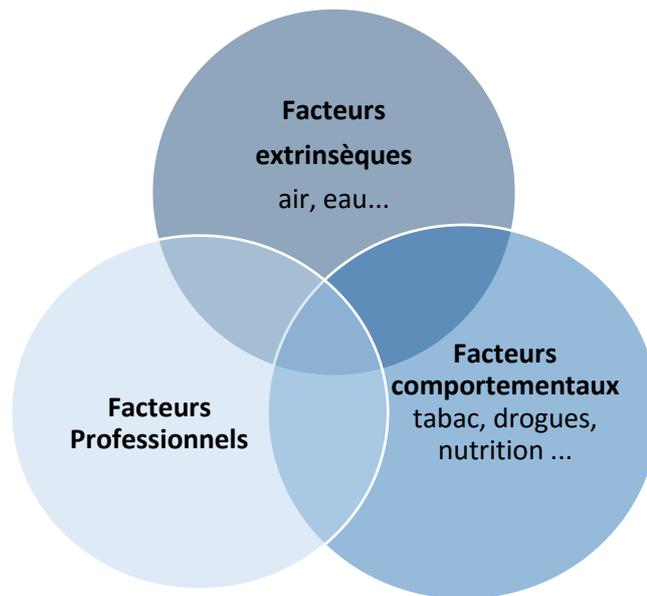


Figure 1 : Différentes voies d'exposition aux facteurs environnementaux

a- Les facteurs extrinsèques :

Les facteurs extrinsèques regroupent les substances présentes dans l'air, l'eau, les aliments, les produits de consommation ... et dont les humains sont exposés de façon inhérente et involontaire, dans leur quotidien (Younglai et al. 2005).

Les principales sources d'émission de ces substances sont l'industrie, la production d'énergie, les transports, les déchets et leur gestion ainsi que l'agriculture moderne (engrais, pesticides ...) et l'ensemble des produits de consommation.

Le milieu de vie semble déterminer l'exposition de la population à ces éléments. Par exemple, Teil et al, ont analysé en particulier, la présence de substances agissant comme des perturbateurs endocriniens (PE) dans l'air ambiant, selon les zones d'habitat : urbaine, banlieue et rurale, et selon la période froide ou chaude de l'année. Ils constataient que les concentrations atmosphériques en PE étaient de 1,2 à 2 fois plus élevées dans les zones urbaines qu'en banlieue, et de 2 à 5 fois plus élevées qu'en milieu rural. A noter que les émissions d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH) étaient plus élevées en période froide, en raison de processus de combustion, contrairement aux autres PE plus abondants en été, par volatilisation (Teil et al. 2016).

Une autre étude renforce cette idée puisque les taux d'exposition aux PE différaient selon le lieu de vie, avec notamment, des taux détectés de bisphénol A (BPA) plus importants chez les hommes vivants dans les zones métropolitaines. Ceci s'expliquait par une plus grande industrialisation et consommation en ville (La Rocca et al. 2015).

Ensuite, il est nécessaire de prêter une attention particulière au logement. Bonvallet et al, ont décrit la présence de nombreux composants organiques semi volatiles (BPA, phtalates...)

émis par les matériaux de construction et les produits de consommation, et persistant dans le logement (Bonvallot et al. 2010).

De même, l'année de construction du logement paraît être un élément pertinent, puisque les constructions antérieures à 1978, pouvaient contenir de l'amiante, composé également persistant (Raymond et al. 2011).

b- Les facteurs professionnels :

Selon la profession et les moyens de protection, les personnes expérimentent à différents degrés, une exposition à des substances potentiellement reprotoxiques.

On peut distinguer les expositions aux facteurs physiques (radiation ionisante, non ionisante, chaleur), chimiques (pesticides, solvant, métaux lourds...) et les facteurs psycho-sociaux comme le stress. Des métiers à risque d'exposition ont été décrits et sont répertoriés dans le Tableau 1 (De Fleurian et al. 2009).

Les pratiques professionnelles sont encadrées par la loi et la médecine du travail avec une surveillance médicale renforcée (SMR) pour les professionnels à risque. Des mesures de précaution collective (ventilation, dosimétrie...) et individuelle (gant, blouse, lunette...) sont instaurées afin de protéger au mieux les employés.

Appointed Tasks	Examples of Exposing Jobs
Chemical factors	
Heavy metals: Grinding, polishing, welding, flame cutting, soldering, using old paint (containing lead)	Plumber, electrician, welder, microprocessor manufacture technician, tanner, restorer of old-paint furniture, building trades worker
Pesticides: Spraying	Farmer, gardener
Solvents : Using or inhaling paints, coloring, lacquers, glues, degreasers, printing inks	Painter, bricklayer, furniture assembler, welder, window cleaner, launderer, hairdresser, photographer who develops photos, artist
Fumes : Inhaling plastic, vegetable, welding, vehicle, metallurgy fumes	Gardener, garbage collector, plumber, heating engineer, driver, fireman
Polycyclic aromatic hydrocarbons : Inhaling or touching bitumen, organic oil, diesel fumes	Vehicle driver/mechanic, motorway worker, driver, firefighter, underground car park valet
Physical factors	
Ionizing radiation : Medical, industrial radiology, nuclear medicine and industry	Medical and industrial radiologist, technician in medical radiology
Electromagnetic fields : Train, helicopter, plane driving or air crew, repair or maintenance Medical RMN	Air pilot, medical doctor, technician in medical radiology
Excess heat : Working in hot environment, Extended periods of sitting, Driving car, forklift truck, bus, truck, farm vehicle, building trade engine, Desk work	Baker, cook, pizzeria employee, fireman, welder, Clerical worker, driver, canvasser, student, motor handicapped,

Tableau 1: Exemples des métiers à risques d'exposition à des toxiques professionnels (De Fleurian et al. 2009)

c- Les facteurs comportementaux :

Enfin à cela, s'ajoutent les facteurs comportementaux ou sociaux tels que la consommation de tabac, de drogues, d'alcool et les habitudes alimentaires (Richardson et al. 2014a; Firms et al. 2015)... L'exposition à ces substances est propre à chaque individu, et dépend de ses habitudes de vie.

3) Evaluation de risque :

Afin de connaître les dangers potentiels d'une substance sur la reproduction, il existe de nombreux outils disponibles sur internet, synthétisant les informations issues de la littérature. Nous pouvons en particulier citer :

- **TOXNET** : un réseau de données toxicologiques, développé par la « National Library of Medicine », avec en son sein, la base de données DART (Developmental and Reproductive Toxicology) qui regroupe l'ensemble des données bibliographiques, dans le domaine de la toxicologie de la reproduction et du développement, et fondée par « the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) » (DART, lien internet).
- **REPROTOX** : fournit des évaluations actuelles du potentiel néfaste, de certaines substances physiques ou chimiques sur la reproduction (Reprotox, lien internet).
- **Fiche DEMETER** : Gérée par l'institut national de recherche et de sécurité (Demeter, INRS, lien internet), constitue une base de donnée sur les substances à potentiel toxique.

De plus, en Midi-Pyrénées, il existe un outil ORAMIP, agréé pour la surveillance de la qualité de l'air en région Midi-Pyrénées. Ce site internet permet de se renseigner sur la qualité de l'air en fonction de la date et du lieu. L'échelle va de 1 (très bonne qualité) à 10 (très mauvaise qualité de l'air) (ORAMIP ATMO, lien internet).

L'évaluation de l'exposition professionnelle, quant à elle, peut se faire à l'aide de questionnaires spécifiques d'emploi, et l'utilisation de matrice d'exposition spécifique, les « Job Exposure Matrice » (JEM), qui évaluent les risques en fonction du type de travail, de la protection et de la durée d'exposition (Tielemans et al. 1999).

B. LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES :

Les toxiques environnementaux sont susceptibles d'altérer les fonctions de reproduction via différents mécanismes. Une même substance est elle-même capable d'agir selon différents modes. Nous allons décrire les principaux mécanismes cités dans la littérature, même si les données sur le sujet restent difficiles à obtenir et non dénuées d'incertitudes.

1) La perturbation hormonale :

a- Définition :

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont définis par l'OMS comme « *des substances ou un mélange exogène, possédant des propriétés susceptibles d'altérer les fonctions du système endocrinien et d'induire des effets nocifs sur la santé d'un organisme intact, de ses descendants ou (sous-)population* ».

Le système de régulation hormonal est complexe, incluant des interactions hormonales avec leurs récepteurs, présents dans divers organes et tissus, et avec des systèmes de rétroaction biologique. Toute perturbation de cet équilibre peut entraîner une altération de l'homéostasie, du développement et des fonctions de reproduction (Caserta et al. 2008).

Certains toxiques environnementaux seraient susceptibles d'agir comme des PE et interférer avec les systèmes endocriniens endogènes (Caserta et al. 2008; Marques-Pinto et Carvalho 2013).

b- Les substances :

Les principaux groupes de substances agissant comme perturbateurs endocriniens chez l'Homme sont schématisés dans la Figure 2.

Ils peuvent être d'origines diverses : produits phytosanitaires (herbicides, fongicides, insecticides...), polluants de l'industrie chimique (bisphénol A, phtalates, dioxines...) ou substances végétales naturelles (phytohormones).

- **Le bisphénol A** (BPA) est un élément utilisé comme plastifiant, et est largement présent dans l'alimentation, les milieux de vie et les produits de consommation. Le BPA est utilisé dans les contenants alimentaires (bouteille en plastique, emballage alimentaire, boîte de conserve...), les papiers thermosensibles (ticket de caisse), les revêtements de surface... (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF) 2015).

- **Les phtalates** sont des substances couramment utilisées dans la fabrication des matières plastiques. Ils confèrent aux matériaux une certaine flexibilité et souplesse. Ils sont présents de façon généralisée dans de nombreux produits de consommation : les matériaux de constructions (type polychlorure de vinyle), les produits médicaux, les jouets, les cosmétiques, les vêtements. Le plus commun est le di (2-ethylhexyl) phtalate (DEHP) et son métabolite actif le mono (2-ethylhexyl) phtalate (MEHP).

L'exposition humaine au DEHP est omniprésente et ubiquitaire, par ingestion orale, inhalation ou contact cutané (Miles-Richardson et al. 2002; Hannon et Flaws 2015).

- **Les parabènes** sont une famille de produits chimiques couramment utilisés comme agents de conservation dans les produits cosmétiques, pharmaceutiques et alimentaires. L'exposition humaine aux parabènes est généralisée.

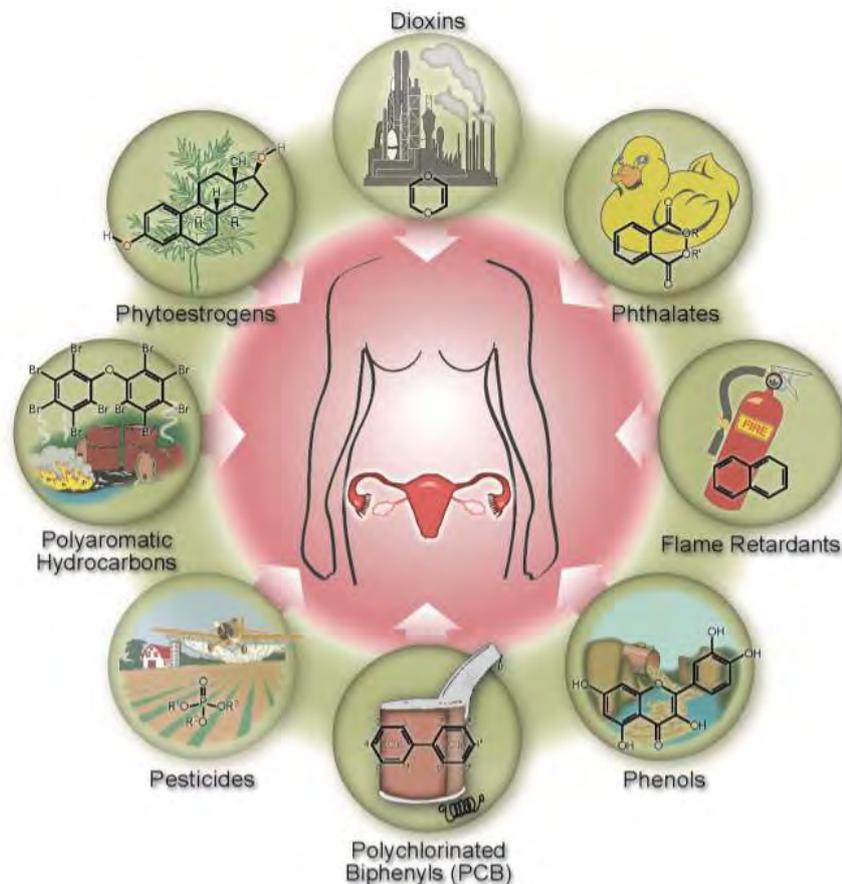


Figure 2: Les groupes de perturbateurs endocriniens pouvant affecter le fonctionnement des gonades : exemple sur l’ovaire (Grindler et al. 2015)

- **Les polluants organiques persistants (POP)**, tels que les biphényles polychlorés (dont dioxines, furanes...) et certains pesticides... font partie intégrante de la famille des PE. Ils ont la propriété d’être stables, lipophiles et persistent dans le temps, en s’accumulant dans l’environnement, mais également dans les tissus adipeux des êtres vivants (Caserta et al. 2011; Grindler et al. 2015). Ceci a pour conséquence, une exposition humaine ubiquitaire, quotidienne, chronique, à de faible dose à ces substances.

Les **pesticides** sont des composés chimiques utilisés dans l’agriculture pour lutter contre des organismes considérés comme nuisibles aux plantations. Ils regroupent différentes familles, telles que les insecticides, herbicides, fongicides ...

De nombreux pesticides utilisés dans les années 50, ont été bannis depuis plusieurs années, du fait de leur toxicité. Pour autant, ils ont pollué l’air que nous respirons, l’eau que nous buvons, et les sols que nous cultivons (Gregoraszczyk et Ptak 2013). Par exemple, les effets des organochlorés dont le dichloro-diphényl-trichloroéthane (DDT) et ses dérivés, sont particulièrement étudiés dans la littérature. Leur utilisation est sévèrement restreinte depuis des décennies mais pour autant leur présence est toujours détectée dans les liquides biologiques (Meeker et al. 2009; Mahalingaiah et al. 2012; Zhu et al. 2015).

Les **biphényles polychlorés** (PCB) appartiennent à la famille des hydrocarbures aromatiques polycycliques (PAH), il existe 209 isomères, issus de procédés industriels complexes. De nombreux PCB sont bannis depuis les années 1970, mais du fait de leur stabilité dans l'environnement, ils persistent dans les tissus adipeux et fluides des êtres vivants et dans la nourriture (Jirsová et al. 2010).

Les **composés perfluorés**, tels que le sulfonate de perfluorooctane (SPFO) et l'acide perfluorooctanoïque (PFOA) sont également persistants. Bien que leur utilisation soit actuellement limitée, ils ont été utilisés dans une large gamme de produits industriels tels que le textile, le papier, les agents nettoyants, les peintures, conduisant à leur généralisation dans l'environnement. Ils se concentrent dans les chaînes alimentaires, et en particulier dans les poissons (European Food Safety Authority 2012).

c- Effet des PE sur l'organisme:

La présence étendue de ces composés dans les fluides biologiques (sérum, urine, liquide folliculaire, plasma séminal), laisse suggérer à la communauté scientifique, qu'ils sont susceptibles d'impacter l'homéostasie hormonale de l'organisme. Leurs effets se manifestent sur le système de reproduction, mais également sur le système neuro-développemental, sur le métabolisme et la susceptibilité d'augmenter la survenue de cancers (Figure 3), (Caserta et al. 2008; Bergman et al. 2013; Patel et al. 2015).

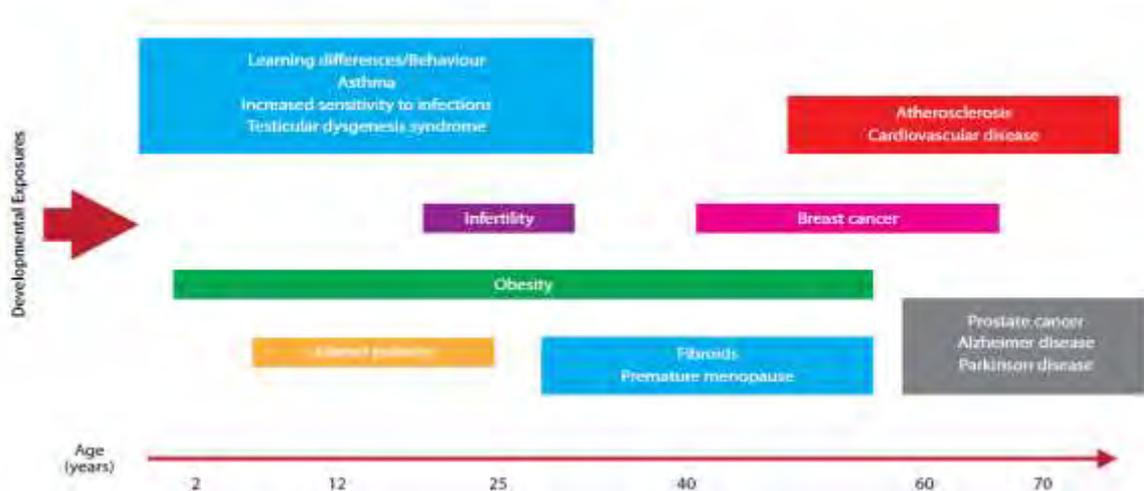


Figure 3 : Exemple des impacts potentiels et des dysfonctions en lien avec une exposition aux PE (Bergman et al. 2013)

d- Les niveaux d'action des PE :

Nous allons décrire les différentes étapes susceptibles d'être la cible des PE, en s'appuyant sur la Figure 4, pour illustrer nos propos. Les PE pourraient agir directement sur l'axe

hypothalamo-hypophysaire (axe HH), en inhibant la sécrétion de GnRH ou agir en périphérie, sur les gonades.

Tout d'abord, les PE pourraient perturber la biodisponibilité des hormones stéroïdiennes en modulant leur synthèse (1), leur sécrétion (2), leur affinité avec les protéines de liaison, dont la Sex Hormone-Binding Globulin (SHBG) (3), leur diffusion dans la cellule ou dans la région périnucléaire (4), et leur métabolisme hépatique (5).

Ensuite, les PE pourraient altérer la liaison des hormones stéroïdiennes sur leur récepteur (6), ou agir directement comme agoniste ou antagoniste. Ils pourraient également moduler l'expression des récepteurs hormonaux (Craig et al. 2011). Ensuite, ils seraient susceptibles de se lier à des séquences spécifiques sur l'ADN et moduler la transcription de certains gènes. Ils pourraient influencer également le transport de l'ARNm dans le cytoplasme (8), la traduction (9) et la synthèse de protéines (10).

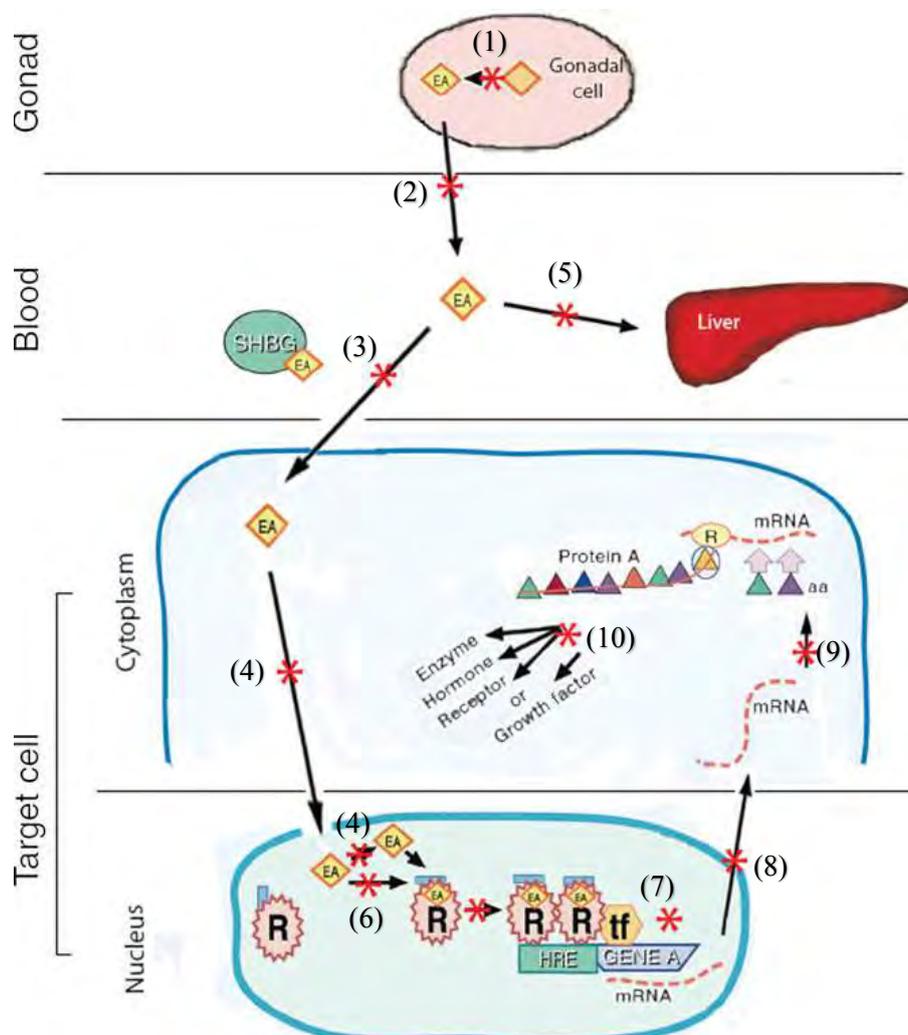


Figure 4: Schéma illustrant les cibles potentielles de l'action des toxiques environnementaux agissant comme des PE (Caserta et al. 2008)

Légende : hormone stéroïdienne (EA), récepteur (R), * étapes sensibles

Au total, les PE pourraient mimer, bloquer, moduler la synthèse, la libération, la liaison ou l'élimination des hormones naturelles (Caserta et al. 2008). Ils induiraient un effet estrogénique, anti-estrogénique ou anti-androgénique, perturbant complètement le fonctionnement des gonades, les voies de signalisation cellulaire et l'expression des gènes.

En plus des effets directs sur le système hormonal endogène, les PE seraient également susceptibles d'induire des effets indirects. Un exemple typique est décrit avec le PAH et son action sur le récepteur aryl-hydrocarbure (AhR), présent à la surface des cellules de la Granulosa. Ce récepteur appartenant à la famille des facteurs de transcription, une fois lié à son ligand, serait capable de se lier aux séquences d'ADN et les moduler. Il induirait la synthèse de BAX, facteur pro apoptotique, favorisant l'atrésie folliculaire et concourant à une diminution de la réserve ovarienne (Camlin et al. 2014; Richardson et al. 2014b).

e- Quelques notions importantes :

Lorsque l'on traite du sujet de perturbation hormonale et de leurs effets, il est indispensable d'aborder quelques notions indispensables, propres aux PE, et rendant complexe l'interprétation des effets .

Tout d'abord, un des points majeurs à considérer, est que ces perturbations peuvent survenir pour de faibles doses de toxiques. La relation effet/dose, habituellement décrite en toxicologie, est totalement controversée au sujet des PE, puisqu'ils vont mimer ou bloquer des hormones habituellement présentes dans l'organisme. Ces substances exogènes agissent sur l'organisme à des niveaux d'exposition qui ne donnent pas d'autres signes de toxicité.

De plus, une exposition chronique à de faibles doses semble plus nocive qu'une exposition aiguë à de fortes doses, ce qui est inhabituel en terme de toxique (Caserta et al. 2008).

Les PE peuvent être métabolisés dans l'organisme, en métabolites actifs, dont l'effet peut être lui-même, plus toxique que la molécule mère.

Ensuite, la notion de polyexposition est fondamentale. Les Hommes sont soumis à l'exposition d'une mixture d'agents toxiques. Il est possible qu'il existe une action de potentialisation des effets, un effet synergique, ou antagoniste entre les substances (Marques-Pinto et Carvalho 2013).

Enfin, il est indispensable de tenir compte de l'individu dans sa globalité, de ses antécédents médicaux, de son indice de masse corporelle, il s'agit d'un réel phénomène multidimensionnel, qui va préciser la vulnérabilité individuelle face aux PE. Cette susceptibilité individuelle est également déterminée en partie, par un polymorphisme génétique dans le métabolisme des hormones et de leurs récepteurs (Caserta et al. 2011).

2) Le stress oxydatif :

Dans les cellules vivantes, les dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) sont issus du métabolisme normal de l'oxygène. Pour autant, un excès en réactifs oxygénés peut altérer la structure et la fonction des protéines et de l'ADN, en favorisant l'apoptose cellulaire et en contribuant à l'altération des voies de signalisation et de l'expression des gènes.

Le stress oxydatif est le terme utilisé pour décrire la production incontrôlée des ROS, associée ou non à une diminution des fonctions antioxydantes (Agarwal et al. 2014).

Les toxiques environnementaux et certains comportements de vie tels que le tabagisme, l'alcool chronique, les mauvaises habitudes alimentaires, potentialisent la production endogène de ROS et proumouvoient ainsi une situation de stress oxydatif (Caserta et al. 2011). La consommation de fruits et légumes est considérée comme une excellente source de nutriments essentiels, tels que des vitamines et des minéraux, qui soutiennent l'équilibre entre les ROS et les défenses antioxydantes.

Les données de la littérature concordent pour affirmer que les ROS pourraient avoir des effets négatifs sur le système de reproduction (Figures 5). Les ROS seraient notamment impliqués dans la fragmentation de l'ADN spermatique chez l'homme (Ruder et al. 2009; Firms et al. 2015) et des phénomènes d'apoptose folliculaire chez la femme (Luderer 2014).

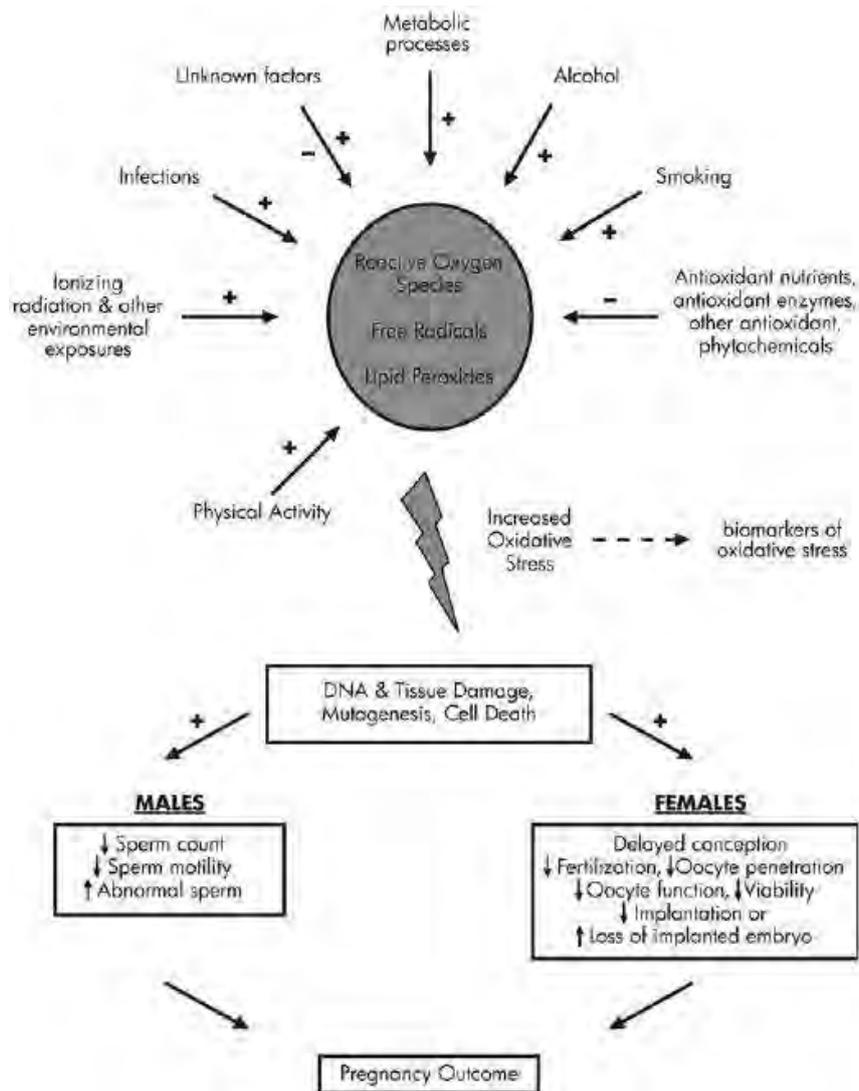


Figure 5: Rôle du stress oxydatif sur les fonctions de reproduction (Ruder et al. 2008)

3) Le mécanisme épigénétique :

L'exposition à des toxiques environnementaux, serait capable de promouvoir l'héritage transgénérationnel des altérations des fonctions de reproduction, par le biais de mécanisme épigénétique (Anway et Skinner 2006; Manikkam et al. 2012; Nilsson et al. 2012; Uzumcu et al. 2012).

En effet, ces agents pourraient engendrer des modifications de la méthylation de l'ADN, modulant ainsi, les capacités de transcription, sans modifier la séquence d'ADN (Crain et al. 2008). Ces modifications acquises, induites par des signaux environnementaux pourraient être ainsi transmises et exprimées dans les générations futures, non exposées initialement.

Par exemple, Hanna et al, ont étudié les profils de méthylations de l'ADN en différents sites CpG, chez des patients pris en charge en FIV. Ils ont mis en évidence une association entre l'exposition au mercure, au plomb et au BPA, et des modifications de la méthylation de l'ADN (Hanna et al. 2012).

4) Notion de fenêtre d'exposition:

L'exposition aux toxiques environnementaux peut survenir à tout moment de la vie d'un individu, de la période intra-utérine, néo-natale, à l'enfance, l'adolescence ou la vie génitale active (Figure 6). Physiologiquement, une même hormone peut avoir des rôles différents selon la période du développement considérée. De la même façon, les toxiques environnementaux pourraient avoir un impact différent selon la fenêtre d'exposition. Les effets indésirables sur les fonctions de reproduction, pourraient être immédiats, différés, ou même être persistants, sur les générations futures (Marques-Pinto et Carvalho 2013).

L'analyse de la littérature indique que la sensibilité aux toxiques serait d'autant plus grande, si l'exposition survenait pendant les phases précoces du développement (Crain et al. 2008). Ainsi, l'exposition prénatale aux toxiques environnementaux pourrait entraîner des effets à long terme, sur la reproduction et le développement de la descendance (Caserta et al. 2008; Crain et al. 2008; Marques-Pinto et Carvalho 2013).

Lorsque l'exposition à des toxiques est susceptible d'altérer le développement du système reproducteur des générations suivantes, non exposées directement, on parle d'effet transgénérationnel (Manikkam et al. 2012; Uzumcu et al. 2012; Marques-Pinto et Carvalho 2013).

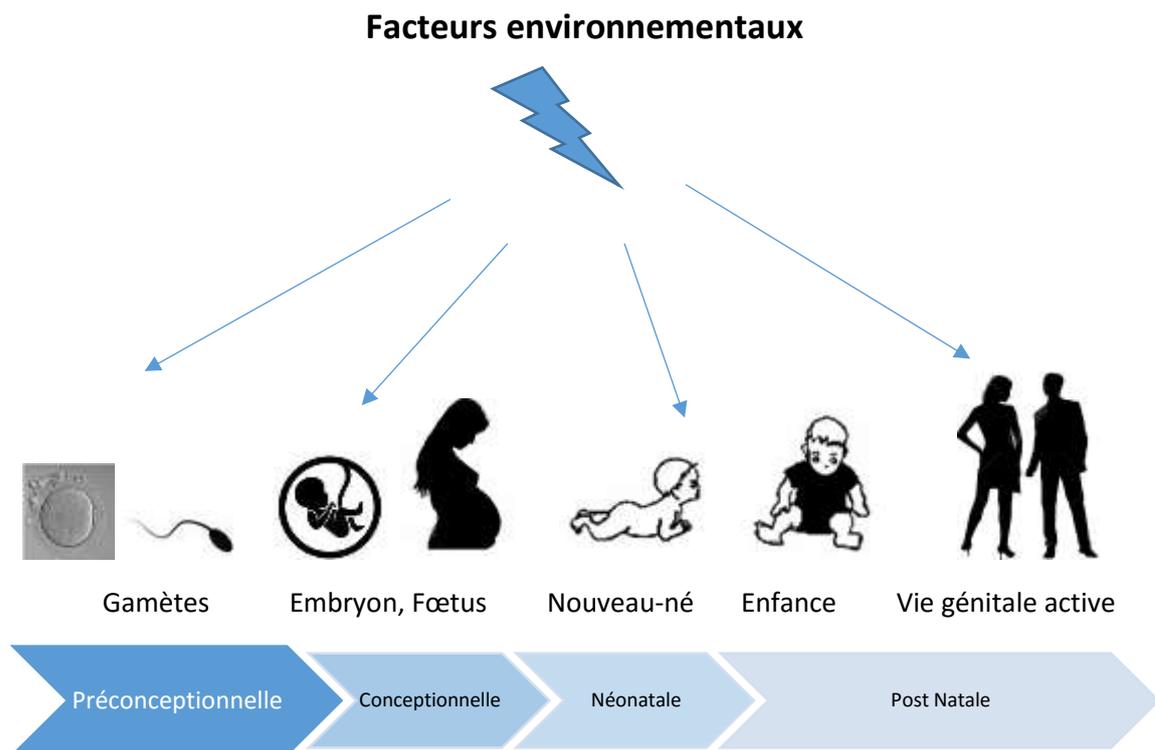


Figure 6 : Schéma des différentes périodes d'exposition aux toxiques environnementaux

C. LES EFFETS SUR LA REPRODUCTION :

1) Les effets des facteurs extrinsèques:

Les facteurs extrinsèques ne peuvent pas être assimilés seulement aux substances agissant comme des PE, car comme nous l'avons décrit précédemment, il existe d'autres mécanismes d'actions. Toutefois, les données issues de la littérature décrivent en particulier, les effets des PE sur la reproduction, nous vous présentons les résultats des recherches sur le sujet.

Les données toxicologiques et expérimentales sont nombreuses et concordent pour affirmer que certains toxiques environnementaux ont des effets néfastes sur la reproduction animale. Malgré les difficultés méthodologiques et le moindre nombre d'études humaines, les données de la littérature sont suffisamment pertinentes pour juger que les facteurs extrinsèques ont un impact négatif sur la reproduction humaine (Younglai et al. 2005; Balabanič et al. 2011; Marques-Pinto et Carvalho 2013; Buck Louis 2014).

Les différentes étapes de la reproduction sont considérées comme une période particulièrement vulnérable aux effets de ces substances, notamment celles agissant comme des PE (Caserta et al. 2008). En altérant, la qualité des gamètes et/ou le développement embryonnaire, elles seraient susceptibles d'altérer la fertilité humaine (Younglai et al. 2005).

De nombreuses revues de la littérature, concluaient à une association entre l'exposition à des PE et une altération de la fertilité (Caserta et al. 2008; Gregoraszcuk et Ptak 2013; Marques-Pinto et Carvalho 2013; Buck Louis 2014). Caserta et al, retrouvaient par exemple, des concentrations en BPA significativement plus élevées chez les patientes infertiles comparées à des patientes fertiles (Caserta et al. 2013a).

a- Chez la femme :

Les facteurs environnementaux sont susceptibles d'induire des altérations des fonctions de reproduction chez la femme. Elles sont décrites ci-dessous et schématisées dans la Figure 7.

- **Des troubles du cycle menstruel** peuvent être induits par une exposition à des PE (Gregoraszcuk et Ptak 2013). En effet, les PE pourraient interférer avec la régulation hormonale du cycle menstruel (Crain et al. 2008). Jukic et al, avaient suggérer que l'exposition aux BPA et phtalates, était associée à une insuffisance lutéale en cycle spontané (Jukic et al. 2015). Ensuite, une étude épidémiologique menée sur 2314 femmes, avait montré une corrélation entre les taux de PCB et des cycles plus longs et irréguliers (Cooper et al. 2005). Enfin, Chao et al, suggéraient que l'exposition néonatale aux PE pouvait avoir des répercussions sur les cycles de la descendance. Les cycles, étaient plus longs (>33 jours) et irréguliers, pour les taux placentaires en dioxines et PCB les plus élevés (Chao et al. 2007).

- **Une altération de la réserve ovarienne**, pouvant conduire à une **insuffisance ovarienne prématurée** (IOP), a été associée à une exposition à des PE dans de nombreuses revues de la littérature (Uzumcu et Zachow 2007; Gregoraszcuk et Ptak 2013; Iorio et al. 2014;

Richardson et al. 2014b; Patel et al. 2015). Les PE induisaient une altération de la folliculogénèse, une augmentation de l'atrésie folliculaire, et ainsi une déplétion du stock folliculaire qui pouvait conduire à une IOP.

Dans une large étude épidémiologique menée sur 31 575 femmes, 9 PCB, 3 pesticides, 1 furane et 2 phtalates, étaient significativement associés à un avancement de l'âge de ménopause de 1.9 à 3.8 ans (Grindler et al. 2015). De plus, des études ont également mis en évidence une association négative entre les marqueurs de la réserve ovarienne (compte folliculaire antral, FSH, estradiol) et les concentrations en DEHP (Messerlian et al. 2016), ou en BPA (Souter et al. 2013).

- **Des pubertés précoces** ont été rapportées après l'exposition aux PCB, DDT et/ou phtalates (Krstevska-Konstantinova et al. 2001; Ouyang et al. 2005; Den Hond et Schoeters 2006), en particulier par un mécanisme d'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire (Crain et al. 2008).

- **Dans l'endométriose**, les toxiques environnementaux pourraient contribuer à son développement ou son exacerbation (Caserta et al. 2008; Marques-Pinto et Carvalho 2013). Les données animales suggèrent un lien entre PE et endométriose, mais les études humaines réalisées à ce jour, semblent insuffisantes pour confirmer cette association. Toutefois, des taux sériques significativement supérieurs en phtalates (Reddy et al. 2006) et en BPA (Cobellis et al. 2009), ont été mesurés chez les patientes endométriosiques comparées à des patientes non atteintes. De même, des concentrations significativement plus élevées en PCB et dioxines, ont été dosées dans le liquide péritonéal de patientes atteintes (Cai et al. 2011). La présence de ces toxiques pourrait conduire à une inflammation chronique, et stimuler l'implantation des cellules de l'endomètre, issues du flux de menstruation rétrograde (Rier 2008). Enfin, une étude multicentrique prospective (Buck Louis et al. 2013), a mis en évidence une relation positive entre la concentration de certains phtalates et la probabilité augmentée de diagnostiquer une endométriose.

- **Le syndrome des ovaires polykystiques (PCOS)** semble également en lien avec l'exposition à des PE (Gregoraszczyk et Ptak 2013; Marques-Pinto et Carvalho 2013). Des concentrations sériques plus élevées en BPA (Kandaraki et al. 2011), PCB, pesticides et PAH (Yang et al. 2015), ont été rapportées chez les femmes atteintes de PCOS par rapport aux femmes non atteintes. Les mécanismes sont encore incertains et plusieurs hypothèses sont avancées.

Par exemple, il semble exister une forte relation entre les taux de BPA et d'androgènes sériques dans le PCOS (Takeuchi et al. 2004). Le BPA pourrait induire une augmentation des taux d'androgènes et une résistance à l'insuline, ou prendre la place de la testostérone sur la SHBG et ainsi augmenter les taux de testostérone libre. Toutefois, les taux de testostérone élevés seraient susceptibles de diminuer la clairance du BPA. Dans ce cas-là, les taux élevés de BPA, serait la conséquence et non la cause des PCOS (Caserta et al. 2014).

- Concernant **les fibromes**, les données expérimentales et in vivo suggéraient le rôle promoteur des facteurs environnementaux dans la survenue de fibromes (McLachlan et al. 2006; Crain et al. 2008).

- **L'implantation embryonnaire et le risque de fausse couche spontanée (FCS)** sont également reliés à l'exposition aux PE, dont le BPA (Lathi et al. 2014), ou les pesticides (Petrelli et Mantovani 2002; Caserta et al. 2008). Les études in vitro et in vivo suggéraient que l'exposition précoce aux PE pourrait limiter l'invasion trophoblastique de l'endomètre, majorer le risque de FCS puis de retard de croissance intra utérin ou de mortalité néonatale (Crain et al. 2008). De même, Perin et al, ont mis en évidence une augmentation du risque de FCS précoce, chez les patientes exposées à de fortes doses de particules polluantes de l'air, et avant une prise en charge en FIV (Perin et al. 2010).

Les études animales suggéraient une perturbation des derniers stades de la méiose pouvant être à l'origine d'une aneuploïdie et d'un risque de FCS mais il n'y a pas d'études humaines pour illustrer cette notion (Crain et al. 2008).

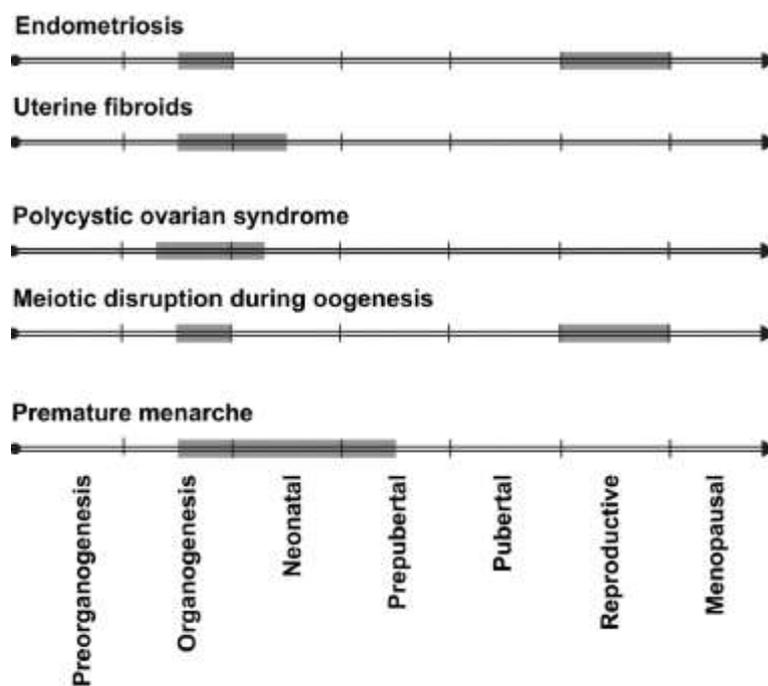


Figure 7 : Les effets des PE sur la reproduction et période de sensibilité maximale.

b- Chez l'homme:

Le débat sur les tendances à la baisse séculaire des paramètres du sperme a été un sujet brûlant depuis les années 1990. Les nombreuses études épidémiologiques, et deux méta-analyses (Carlsen et al. 1992; Swan et al. 2000), ont souligné une tendance à la dégradation des paramètres spermatiques chez l'homme ces dernières décennies. Pour autant, les données disponibles ne permettaient pas de conclure à un réel déclin (Jouannet et al. 2001).

La présence d'une disparité géographique et temporelle de l'évolution des caractéristiques spermatiques était indéniable (Jørgensen et al. 2001), (Bujan et al. 2012), ce qui pouvait orienter vers une explication environnementale (Bujan 2013).

En parallèle, il est noté une augmentation de la survenue d'anomalie de mise en place de l'appareil génital masculin, tels que les hypospadias et les cryptorchidies (Toppari et al. 2001), et de l'incidence des cancers du testicule (Walschaerts M, 2012).

Si l'altération des fonctions de reproduction masculines, au cours des dernières décennies semblent se préciser dans certaines zones géographiques, le débat sur les causes de ce déclin, reste entier.

Skakkebaek et al, définissaient ces atteintes du système reproducteur mâle sous le terme de syndrome de dysgénésie testiculaire (Skakkebaek et al. 2001). Ils mettaient en relation cette dégradation des fonctions, avec l'avènement de l'industrialisation et de l'utilisation des perturbateurs endocriniens. Ils suspectaient que les expositions environnementales, notamment prénatales, représentaient le facteur le plus déterminant dans la survenue de ces tendances (Skakkebaek et al. 2015). Selon leur propos, les changements d'incidence ont eu lieu si rapidement, que seuls les facteurs environnementaux pourraient expliquer cette évolution.

Pour d'autres auteurs, cette recrudescence rapide des troubles de la fertilité masculine, semble être multifactorielle, environnementale certes, mais également génétique. Par exemple, Joffe et al, supposaient que les manifestations du syndrome de dysgénésie testiculaire seraient dues à des altérations génétiques des cellules germinales induites par l'environnement. De génération en génération, la détérioration initialement mineure s'amplifierait, entraînant des effets délétères plus sévères et/ou plus nombreux sur le système reproducteur masculin. (Joffe 2010).

A ce jour, même si les réflexions se poursuivent, nous pouvons décrire certains effets des toxiques environnementaux sur la fonction reproductive mâle.

● **Des altérations des paramètres du sperme** ont été associées à l'exposition de certains PE. En effet, des études ont mis en évidence une association significative entre la qualité diminuée des paramètres de sperme, avec l'augmentation dans le sang ou l'urine des taux en pesticides (Koifman et al. 2002; Swan 2006), dont les organochlorés (Melgarejo et al. 2015), en phtalates (Hauser et al. 2006; Axelsson et al. 2015a, 2015b; Bloom et al. 2015), en PCB (Richthoff et al. 2003; Meeker et Hauser 2010), en composés perfluorés (Louis et al. 2015), en dioxines (Mocarelli et al. 2007, 2011) et en dérivés bromés (Abdelouahab et al. 2011).

Concernant le BPA, les résultats sont discordants et controversés (Machtinger et Orvieto 2014; Mínguez-Alarcón et al. 2016b). Lassen et al, signalaient une association négative entre la mobilité du sperme et les concentrations urinaires de BPA, chez 308 hommes en population générale (Lassen et al. 2014). Alors que dans l'étude LIFE, aucun paramètre du sperme n'était significatif (Goldstone et al. 2015). De même, dans l'étude de Meeker et al., sur 190 hommes, les résultats semblaient suggestifs mais n'étaient pas significatifs (Meeker et al. 2010).

Concernant les polluants atmosphériques, pouvant agir comme des PE, 2 méta-analyses récentes ont étudié le sujet. La méta-analyse de Fathi Najafi et al, concluait à une réduction significative de la mobilité des spermatozoïdes sans altération des autres paramètres du sperme (Fathi Najafi et al. 2015), alors que celle de Deng et al., n'a pas mis en évidence de

différence significative mais une tendance générale à un effet néfaste sur la quantité, la mobilité et la morphologie des spermatozoïdes (Deng et al. 2016).

- **Des modifications des taux circulants en hormones stéroïdiennes**, ont été décrites et associées à l'exposition au DEHP (Mendiola et al. 2012).

- **Des altérations de l'intégrité de l'ADN spermatique** ont été mises en évidence dans une étude menée sur 707 européens. Les taux en PCB et organochlorines étaient corrélés à une augmentation de l'index de fragmentation de l'ADN (Rignell-Hydbom et al. 2005). Ces résultats étaient concordants pour le PCB, avec l'étude de Meeker et Hauser (Meeker et Hauser 2010). De même, une relation négative entre le BPA et la fragmentation de l'ADN était significative et suggestive de dommages sur l'ADN des spermatozoïdes (Goldstone et al. 2015).

2) Les effets des facteurs professionnels :

L'analyse de la littérature souligne la présence d'une relation entre l'exposition professionnelle à certains toxiques et la survenue de trouble de la fertilité ou d'anomalie de l'appareil reproducteur (Younglai et al. 2005; Winker et Rüdiger 2006; Ashiru et Odusanya 2009), (Garlantézec R, BEH 2012).

Nous présentons les résultats pour lesquels l'analyse de la littérature est satisfaisante et concordante. Pour d'autres agents, les études sont peu nombreuses et leurs résultats parfois divergents, rendant les conclusions difficiles.

a- Les facteurs physiques :

- **Les radiations ionisantes :**

Le tissu testiculaire semblait particulièrement sensible aux radiations ionisantes. Par exemple, des niveaux à 0.15 Gy pouvaient impacter provisoirement le nombre de spermatozoïdes, alors qu'à 2 Gy, ils pouvaient engendrer une azoospermie prolongée ou permanente. Le niveau de 15 mSy par an a été adopté dans plusieurs pays comme seuil, avec en deçà des effets peu probables (Velez de la Calle et al. 2001).

- **Les radiations non ionisantes :**

Quelques rares études suggéraient une association entre une exposition aux radiations non ionisantes (électromagnétique...) et un allongement du DNC et des anomalies du spermogramme (Garlantézec R, 2012).

- **La chaleur :**

L'exposition professionnelle à la chaleur est susceptible d'engendrer des altérations des paramètres spermatiques, par augmentation de la température scrotale (Thonneau et al. 1998). Les métiers exposés sont les boulangers, cuisiniers, soudeurs, mais aussi les métiers induisant une station assise prolongée comme les chauffeurs routiers (Tableau 1).

b- Les facteurs chimiques :

● **Les pesticides :**

Les données de la littérature coïncident et affirment que l'exposition professionnelle à certains pesticides, est associée à un délai nécessaire à concevoir plus long (Harley et al. 2008) et un risque majoré d'infertilité (Abell et al. 2000; Rice et Baker 2007; Caserta et al. 2011). Ces résultats sont notamment appuyés par la méta-analyse de Snijder et al. (Snijder et al. 2012).

Chez les hommes, le dibromochloropropane a été associé à des anomalies des paramètres spermatiques indiscutables, justifiant son retrait de mise sur le marché, depuis les années 1979 dans les pays développés (Slutsky et al. 1999). Deux revues récentes de la littérature (Martenies et Perry 2013; Mehrpour et al. 2014), ont conclu à un effet délétère de certains pesticides sur la qualité du sperme des travailleurs exposés.

Enfin, l'exposition aux toxiques professionnels peuvent également impacter le développement de l'appareil reproducteur des enfants. Par exemple, une méta-analyse a rapporté des associations significatives entre le travail de la mère et du père dans l'agriculture et la survenue d'hypospades (Rocheleau et al. 2009).

● **Les solvants :**

De nombreuses études ont mis en évidence une altération de la fertilité liée à l'exposition à des solvants organiques tels que les éthers glycols, présents dans les peintures, les vernis ... et les dérivés bromés (Boekelheide et al. 2004; Younglai et al. 2005). Certains solvants semblaient également être associés à des altérations des paramètres du sperme (Garlantézec R et al, 2012). Chez les femmes, le métier de coiffeuse, exposant aux colorants, défrisant... semblait être associé à un allongement du DNC, une augmentation des taux des FCS (Baste et al. 2008) et une diminution de la réserve ovarienne avec risque majoré d'IOP (Gallicchio et al. 2009).

● **Les métaux lourds :**

Le plomb et le cadmium, sont incontestablement associés à des altérations des paramètres spermatiques (Telisman et al. 2000), (Garlantézec R et al, 2012)

D'autres métaux tels que le mercure, le boron, le manganèse, ou le chrome hexavalent semblent avoir des effets sur le sperme mais les études sont en nombre insuffisant pour être concluantes.

● **Autres :**

Une revue de la littérature (Béranger et al. 2012) s'est intéressée à l'exposition professionnelle à des produits chimiques et l'insuffisance ovarienne prématurée. Au total, 20 agents étaient susceptibles d'induire une IOP dont 3 composés inorganiques (cadmium, plomb et chrome), 12 composés organiques synthétiques (5 pesticides, 3 solvants, 6 composants utilisés dans l'industrie chimique) et 3 appartenant à la famille des (PAH).

L'exposition aux fumées de soudure semblent être associée à une diminution de la qualité spermatique et un allongement du DNC (Garlantézec R et al, 2012).

L'exposition aux PAH, produit de combustion incomplète des matériaux organiques (suies, fumées de gaz d'échappement) serait associée à des infertilités et des modifications des paramètres spermatiques (Xia et al. 2009).

c- Les facteurs psycho-sociaux :

Le stress au travail serait susceptible d'être lié à une diminution de la fertilité, mais la direction causale est incertaine. Il se pourrait que les personnes présentant des troubles de la fertilité soient plus sujettes à des problèmes de stress, y compris au travail. Une étude danoise prospective menée sur 430 professionnels ne mettait pas en évidence d'association entre un stress évalué à l'aide d'un questionnaire validé (Karasek) et la qualité du sperme (Hjollund et al. 2004b).

3) Les effets des facteurs comportementaux :

Les habitudes de vie peuvent exposer à différents degrés, à des facteurs pouvant avoir des répercussions sur les fonctions de reproduction.

a- Le tabac:

La cigarette contient plus de 4000 substances chimiques, telles que des PAH, dont le benzo[a]pyrène (BaP), des métaux lourds dont le cadmium, de la cotinine, des phénols, des aldéhydes...

De nombreuses revues de la littérature, disposaient de preuves suffisamment solides pour affirmer que le tabac avait un effet négatif sur la fertilité (Soares et Melo 2008; Sadeu et al. 2010; Camlin et al. 2014). Le risque d'infertilité apparaissait deux fois plus élevé chez les fumeurs que chez les non-fumeurs dans la population générale (ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010), matérialisé par un allongement du DNC (Bolumar et al. 1996; Dechanet et al. 2011). Un tabagisme actif était également associé à un risque accru de FCS précoce, et ceci était potentialisé par la quantité de cigarettes fumées par jour (Pineles et al. 2014).

- **Chez la femme**, dans une méta-analyse, la valeur globale de l'odd ratio pour le risque d'infertilité chez les fumeuses comparées au non-fumeuses, était de 1.6 [IC 95%= 1.34-1.92] (Augood et al. 1998).

Le tabagisme féminin, induisait des effets néfastes sur toutes les étapes de la reproduction, depuis la folliculogénèse, la stéroïdogénèse ovarienne, l'ovulation, le transport tubaire, la fécondation, l'implantation et le développement embryonnaire (Cooper et al. 2005; Klonoff-Cohen 2005; Dechanet et al. 2011; Talbot et Lin 2011) (Figure 8).

Le tabagisme était également associé à des troubles du cycle, une déplétion du stock folliculaire pouvant conduire à une IOP (Fleming et al. 2008; ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010; Freour et al. 2012; Firms et al. 2015).

De même, le tabagisme pourrait également influencer négativement la réceptivité utérine (Soares et al. 2007), entraînant un défaut de maturation de l'endomètre, une perturbation de l'angiogenèse endométriale, un défaut d'invasion trophoblastique, des perturbations de la vascularisation utérine et endométriale et un défaut de relaxation myométriale (Dechanet et al. 2011).

Bien que les données disponibles sont peu nombreuses, l'exposition tabagique prénatale ou durant l'enfance semblait impacter la réserve ovarienne et la fertilité à l'âge adulte (Weinberg et al. 1989; Lutterodt et al. 2009; Ye et al. 2010).

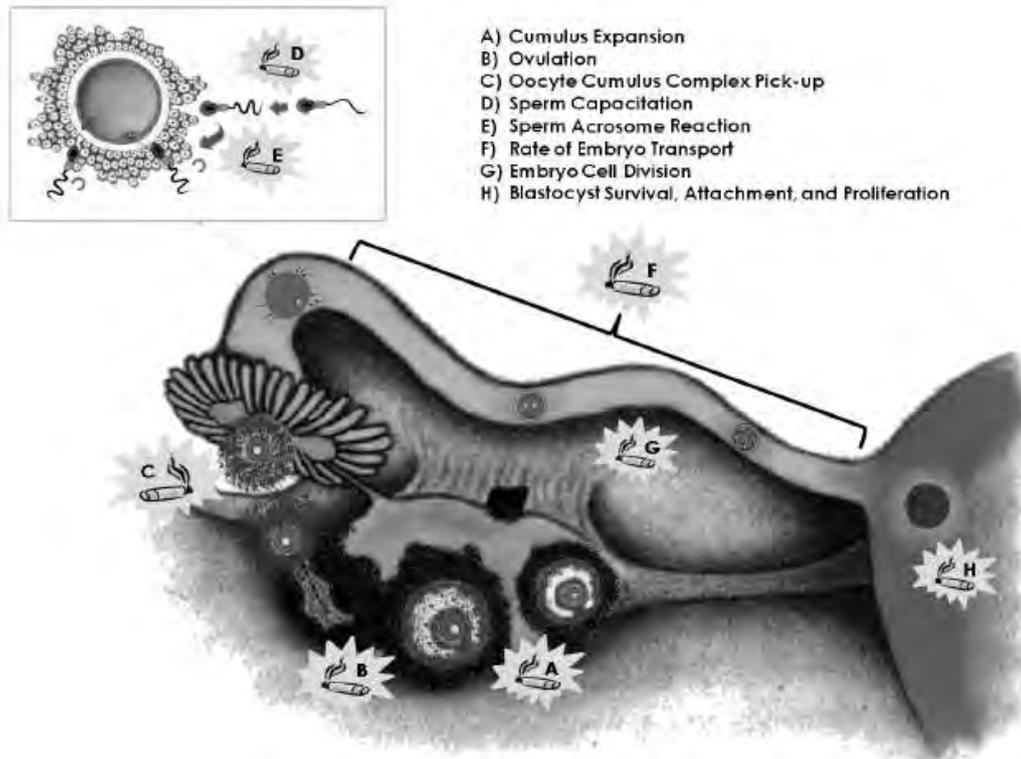


Figure 8: Schéma montrant les événements précoces du développement, altérés par la fumée de cigarette (Talbot et Lin 2011).

- **Chez l'homme**, de nombreuses études dont une méta-analyse (Vine et al. 1994) ont démontré une altération significative des paramètres du sperme, en particulier une réduction de la numération et de la mobilité des spermatozoïdes (Caserta et al. 2013b). De plus, le tabac semblait favoriser la fragmentation de l'ADN spermatique (Klonoff-Cohen 2005; Anifandis et al. 2014; Firns et al. 2015).

De la même façon, une exposition intra-utérine avait des répercussions sur les paramètres du sperme (Jensen et al. 2005).

b- L'alcool:

Les études sur la consommation d'alcool et l'impact sur la fertilité sont peu nombreuses, et les résultats parfois discordants, ce qui rend difficile l'interprétation des données.

Toutefois, des revues de la littérature ont permis de soumettre l'idée que la consommation d'alcool est associée à une diminution de la fertilité et à un haut risque de FCS précoce (ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010; Firms et al. 2015).

Par exemple, une étude prospective menée sur 7393 femmes sur une période de 18 mois, a retrouvé une association entre la consommation d'alcool et une diminution de la fertilité. Les auteurs n'ont trouvé aucune différence significative concernant les taux de FCS ou les taux de grossesse extra-utérine (Eggert et al. 2004).

La fertilité des hommes semblait également impactée par la prise d'alcool, avec des altérations des paramètres du sperme (Condorelli et al. 2015) et des effets délétères sur la fragmentation de l'ADN spermatique (Anifandis et al. 2014).

c- Les drogues:

L'utilisation de drogues illicites est répandue dans notre société. Les stéroïdes anabolisants, la marijuana, la cocaïne, les méthamphétamines et opioïdes ont tous un impact négatif sur la fertilité masculine (Fronczak et al. 2012).

● **Le cannabis :**

La recherche sur le système endocannabinoïde a désormais fourni des preuves solides et convaincantes, qui documentent les effets néfastes de l'abus de drogues récréatives sur la fertilité. Elles affectent la reproduction humaine sur les différentes étapes de gamétogenèse, de fécondation, d'implantation et également sur les issues de la grossesse (Battista et al. 2015).

Chez la femme, la consommation de cannabis avait le potentiel de moduler l'axe HH et les sécrétions stéroïdiennes, induisant des troubles du cycle à type d'insuffisance lutéale et un risque majoré d'infertilité (Mueller et al. 1990; Park et al. 2004).

Chez l'homme, des études in vivo ont suggéré un effet négatif du cannabis sur la fonction endocrinienne masculine, altérant les sécrétions hypothalamo-hypophysaires et la stéroïdogenèse testiculaire. En agissant directement sur les récepteurs cannabinoïdes CNR1 (cannabinoid receptor sub type 1) présents à la surface des spermatozoïdes, la consommation de cannabis altérerait également la mobilité spermatique et la capacité à subir la réaction acrosomique (Rossato et al. 2008).

Les fumeurs de cannabis sont très souvent conjointement, consommateurs de tabac, et comme nous l'avons déjà décrit, le tabac est susceptible d'induire des effets négatifs sur les paramètres de reproduction. Nous pouvons donc nous poser la question des effets de potentialisation de ses deux substances, et d'un effet négatif plus marqué sur la fertilité.

● **Les opioïdes :**

Ils sont capables d'inhiber la sécrétion de GnRH, d'induire une diminution de LH et une diminution de la sécrétion de testostérone. Il existe différents types d'opioïdes, avec un effet plus ou moins marqué sur la fonction endocrine et sexuelle. Par exemple, la buprénorphine (Subutex®), agoniste opioïde partiel, est moins freinatrice, l'hypogonadisme induit est moins

sévère et avec des dysfonctions sexuelles moindre qu'avec la Méthadone® (Battista et al. 2015). Une étude cas-témoin a mis en évidence une augmentation significative de la fragmentation de l'ADN chez les consommateurs d'opiacés (Safarinejad et al. 2013).

- **La cocaïne et les métamphétamines:**

Il existe peu d'études humaines sur leurs effets sur la fertilité, du fait de la difficulté de réaliser des études prospectives, et d'une polyconsommation très fréquente. Les données animales suggèrent un effet inhibiteur sur l'axe HH, avec des conséquences négatives sur la spermatogenèse (Fronczak et al. 2012).

- **Les stéroïdes anabolisants :**

Ils exercent un réel rétrocontrôle négatif sur l'axe HH, induisant un hypogonadisme hypogonadotrope, altérant la spermatogenèse et pouvant aboutir à une atrophie testiculaire et une azoospermie (Fronczak et al. 2012).

d- La nutrition:

Comme nous l'avons déjà évoqué, les toxiques environnementaux sont largement distribués dans l'environnement et peuvent se retrouver dans l'alimentation humaine soit en tant que constituants naturels, tels les phytoestrogènes, soit en tant que substances anthropogènes comme les pesticides organophosphorés par exemple (Baldi et Mantovani 2008).

En particulier, les POP sont persistants dans l'environnement; ils sont lipophiles et ils peuvent s'accumuler dans les tissus riches en matières grasses, comme les produits laitiers et les poissons gras (Caserta et al. 2008). Pour autant, l'European Food Safety Authority (EFSA) n'a pas jugé nécessaire de restreindre la consommation en poissons gras, du fait de ses nombreuses vertus nutritionnelles. La priorité est d'évaluer les avantages nutritionnels par rapport aux risques encourus. Bien souvent, les toxiques sont présents en très faible quantité. Par contre, il convient d'être particulièrement vigilant, sur les effets d'une exposition à long terme ou survenant sur un terrain vulnérable, comme les enfants (Baldi et Mantovani 2008).

L'OMS et la commission européenne ont établi des limites quotidiennes à ne pas dépasser concernant des composés comme certains pesticides, PCB, dioxines et BPA ... Les données de surveillance de résidus en Europe, indiquaient que les limites réglementaires ne sont dépassées que dans une minorité des cas (Pesticides monitoring, lien internet). Le problème, c'est que ces seuils sont calculés pour une substance donnée, et qu'ils ne tiennent pas compte de l'exposition à un mélange de substance.

Ensuite, les contenants alimentaires peuvent induire une exposition à des toxiques et en particulier au BPA. L'exposition répétée de matériaux de contact alimentaire aux U.V, à la lumière, à la chaleur peuvent favoriser la présence de phtalate et BPA dans les aliments et boissons (Marques-Pinto et Carvalho 2013). Par exemple, il a été rapporté une contamination de l'eau en bouteille disponible dans le commerce. Elle présentait une activité estrogénique comparée à l'eau contenue dans des bouteilles en verre. Ceci signifiait que l'emballage plastique était une source de cette contamination en substance agissant comme des PE (Wagner et Oehlmann 2011).

La mise en évidence d'effets négatifs du BPA sur la santé humaine et la reproduction, ont conduit les autorités françaises à restreindre l'utilisation des produits contenant du BPA. Depuis Juillet 2010, l'utilisation de biberons contenant du BPA, est interdite. Depuis le 1er janvier 2014, la fabrication et la commercialisation de tout conditionnement en contact avec des aliments contenant du BPA est interdite.

De plus, une étude transversale sur 25 957 femmes, suggérait que les composés perfluorés dosés dans l'eau de boisson jouaient un rôle de PE, et avançaient l'âge de ménopause de plusieurs mois pour les concentrations les plus élevées (Knox et al. 2011).

Ensuite, la consommation de phytoestrogènes peut être associée à des effets néfastes sur la reproduction (Marques-Pinto et Carvalho 2013). Les isoflavones de soja sont des phytoestrogènes avec une activité hormonale potentielle, en raison de leur structure chimique similaire au 17- β -estradiol. Elles sont notamment utilisées en suppléments nutritifs, ou en préparations pour nourrissons. Une revue de la littérature sur la consommation d'isoflavones de soja a mis en évidence des conséquences néfastes sur la reproduction, dans les données animales, mais les données humaines sont plus controversées, car peu nombreuses (Dinsdale et Ward 2010). Une étude avait détecté que les hommes qui avaient une alimentation riche en soja et isoflavones avaient une concentration en spermatozoïdes diminuée (Chavarro et al. 2008). Sur la base d'études toxicologiques, l'Agence française pour la sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) a proposé une limite d'ingestion maximale, a recommandé l'étiquetage des aliments et compléments, et a déconseillé la consommation aux enfants de moins de 3 ans.

La nutrition est un domaine complexe, où beaucoup de questions restent en suspens, notamment sur les bénéfices d'une alimentation issue de l'agriculture biologique, ou d'une supplémentation en antioxydants (Ruder et al. 2014)... Des études sont nécessaires pour mieux documenter les effets de l'alimentation sur la fertilité.

D. LES EFFETS SUR LES RESULTATS EN AMP :

1) Les effets des toxiques environnementaux:

Les données de la littérature disponibles, sur l'effet des toxiques environnementaux et les résultats en AMP sont relativement pauvres, et rendent difficile l'émission de conclusions. Les études étudiant les expositions professionnelles sont extrêmement faibles et intégrées à cette partie.

L'impact du **BPA** a été particulièrement étudié, et l'ensemble des données conflue vers un effet négatif de cette substance sur les résultats des tentatives d'AMP (Machtinger et Orvieto 2014; Patel et al. 2015).

En effet, les concentrations sériques et urinaires en BPA étaient associées à une réponse ovarienne à la stimulation de moindre qualité (Caserta et al. 2014), s'expliquant par un effet inhibiteur du BPA sur la sécrétion d'estradiol des cellules de la Granulosa (Grasselli et al. 2010; Bloom et al. 2011; Ehrlich et al. 2012). Le nombre d'ovocytes recueillis, était

significativement inférieurs en cas d'exposition au BPA (Mok-Lin et al. 2010; Ehrlich et al. 2012), avec un nombre d'ovocytes matures diminués (Ehrlich et al. 2012). De la même façon, les études retrouvaient, une augmentation des échecs de fécondation (Fujimoto et al. 2011) avec une diminution du nombre de blastocystes formés, un échec d'implantation majoré (Ehrlich et al. 2012), et une diminution des taux de naissance vivante (Chavarro et al. 2016). Enfin, les taux de BPA étaient associés avec une augmentation du risque d'aneuploïdie et de FCS (Lathi et al. 2014) pouvant s'expliquer par une altération des derniers stades de la méiose (Figure 9) (Machtinger et Orvieto 2014).

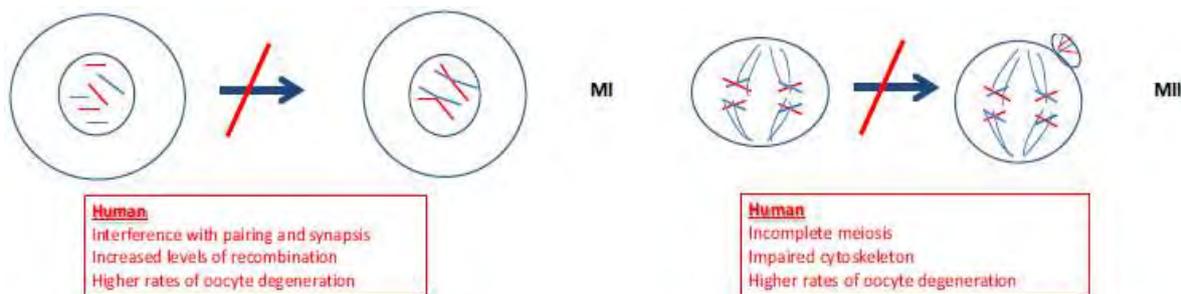


Figure 9: Les effets du BPA sur les phases de la méiose (MI= métaphase I, MII= métaphase II) (Machtinger et Orvieto 2014)

Ensuite, les études épidémiologiques étudiant l'association des **phtalates** avec les résultats en AMP sont pauvres et les résultats discordants (Hauser et al. 2016). Par exemple, une cohorte prospective de 256 femmes, les concentrations urinaires de métabolites du DEHP étaient inversement associées au rendement ovocytaire, au taux de grossesse clinique et naissance vivante après FIV (Hauser et al. 2016). Au contraire, dans une étude prospective sur 112 femmes en FIV, les concentrations urinaires et folliculaires en phtalates n'étaient pas associées aux paramètres de la FIV (Du et al. 2016). Entre ces deux études, nous pouvons noter la différence de méthode utilisée pour quantifier les phtalates, et les co-expositions non prises en compte, ce qui pouvait expliquer la différence de résultats.

Une étude prospective menée sur 245 femmes et 356 cycles de FIV, n'a pas mis en évidence d'association entre les concentrations urinaires de **parabènes** et les résultats en FIV (Mínguez-Alarcón et al. 2016a).

Concernant les **pesticides**, il est impossible de conclure sur les effets d'une exposition et les résultats en FIV, du fait de la disparité méthodologique des études menées, et des résultats obtenus, discordants (Younglai et al. 2005).

Par exemple, une étude menée sur 774 cycles de FIV a mis en évidence une association entre les taux d'hexachlorobenzène, un organochloré, et des échecs d'implantation (Mahalingaiah et al. 2012). Une étude chez 16 couples pour lequel le partenaire masculin était exposé professionnellement aux pesticides, le taux de fécondation était significativement plus faible (Tielemans et al. 1999). Sur un échantillon limité de 21 femmes, Younglai et al, ont détecté que les taux de fécondation avaient une corrélation négative avec les taux sériques et

folliculaire en organochlorés (Younglai et al. 2002). D'autres études ne trouvaient pas d'effet significatif du DDT dosé dans le liquide folliculaire sur les résultats de la FIV (Jirsová et al. 2010; Mahalingaiah et al. 2012), ni de différence en terme de taux de FCS (Hjollund et al. 2004a).

Concernant les **PCB**, les taux de PCB semblaient corrélés avec les taux de grossesse et de fécondation, mais les résultats n'étaient pas significatifs (Jirsová et al. 2010).

Concernant l'impact de la **pollution atmosphérique**, une récente revue a suggéré un impact négatif significatif de la pollution sur les taux de grossesses cliniques, et les fausses couches dans la population générale. Ce phénomène était accentué chez les patients hypofertiles et les résultats de fertilité (Frutos et al. 2015).

Enfin, Kim et al, suggéraient une association inverse entre le dosage du **cadmium** sérique chez les hommes et les taux de fécondation en FIV (Kim et al. 2010).

2) Les effets des facteurs comportementaux :

a- Le tabac:

Malgré l'hétérogénéité des études disponibles, les données de la littérature apportent des preuves convaincantes que le tabac a un effet négatif sur les résultats en AMP (Younglai et al. 2005; ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010). Nous pouvons notamment citer trois méta-analyses confortant ces déclarations (Feichtinger et al. 1997; Augood et al. 1998; Waylen et al. 2009).

En particulier, la méta-analyse de Waylen et al., a décrit les résultats après AMP des patientes fumeuses comparées aux non fumeuses. Les taux de naissance vivante et grossesse clinique étaient diminués, respectivement avec un odd ratio (OR) à 0.54 (intervalle de confiance (IC) 95% : 0.30-0.99), et 0.56 (intervalle de confiance 95% : 0.43-0.73). Les taux de fausses couches étaient 2,6 fois plus importants (OR=2.65, IC 95% = 1.33-5.30) et les grossesses extra-utérines 15 fois plus fréquentes (OR =15.69, IC 95% = 2.87-85.76) (Waylen et al. 2009). Neal et al., retrouvaient également une différence frappante entre les taux d'implantation et de grossesse entre les non-fumeurs et les fumeurs, et ceci même en cas de tabagisme passif (Neal et al. 2005; Benedict et al. 2011).

Le tabagisme féminin est associé à des marqueurs de la réserve ovarienne diminués (Freour et al. 2012), une diminution du nombre d'ovocytes ponctionnés (Zenzes 2000; Freour et al. 2008, 2012; Fuentes et al. 2010), du taux de fécondation, du nombre d'embryons transférés, des taux de grossesse et des taux de naissance et une augmentation des taux de FCS précoces (Klonoff-Cohen et al. 2001; Klonoff-Cohen 2005; Cooper et Moley 2008; Firms et al. 2015). Comme vu précédemment, le tabac a un impact négatif sur les différentes étapes précoces du développement s'illustrant par ces résultats défavorables en AMP.

Le tabagisme masculin en cours de tentative, est associé à des taux de naissances vivantes diminués après FIV (Fuentes et al. 2010) et des taux de grossesse clinique diminués après FIV ou ICSI (Zitzmann et al. 2003). Outre les effets indésirables présumés du tabac lors de la fécondation, l'altération de l'ADN spermatique pourrait entraver le développement embryonnaire (Zenzes 2000).

A noter tout de même, que certaines études, n'ont pas mis en évidence d'effet délétère du tabac sur les résultats en FIV (Wright et al. 2006; Cinar et al. 2014; Kim et al. 2015).

b- L'alcool:

Bien que la plupart des travaux suggèrent une relation négative (Klonoff-Cohen 2005; ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010; Rossi et al. 2011), le véritable impact de l'alcool sur les résultats de la FIV reste incertain.

Les rares données suggéraient que la consommation d'alcool des femmes, affectait négativement le nombre d'ovocytes ponctionnés, conduisait à des taux de grossesse plus faible (Rossi et al. 2011) et des taux de FCS supérieurs (Klonoff-Cohen 2005). La consommation masculine semblait également être associée aux deux derniers paramètres (Klonoff-Cohen 2005).

c- Les drogues:

Une étude prospective menée sur 221 couples, pris en charge en FIV a montré que la durée de consommation et la quantité de marijuana consommée étaient, tous les deux associés à des résultats négatifs des tentatives de FIV avec moins d'ovocytes recueillis, moins d'embryons transférés (Klonoff-Cohen et al. 2006)

d- La nutrition :

Une étude prospective menée sur 232 femmes et sur 357 cycles de FIV, a étudié l'effet de la consommation de produits laitiers sur les résultats de la FIV. Les produits ne semblaient pas nuire aux résultats de la FIV, et étaient même associés à plus de chances de naissances vivantes chez les femmes de plus de 35 ans (Afeiche et al. 2016).

Une autre étude prospective a souhaité évaluer la consommation de soja chez 184 hommes sur les résultats de la FIV, et il n'a pas été mis en évidence d'effet sur les résultats cliniques (Mínguez-Alarcón et al. 2015).

La Figure 10 synthétise les effets des facteurs comportementaux sur les résultats en AMP.

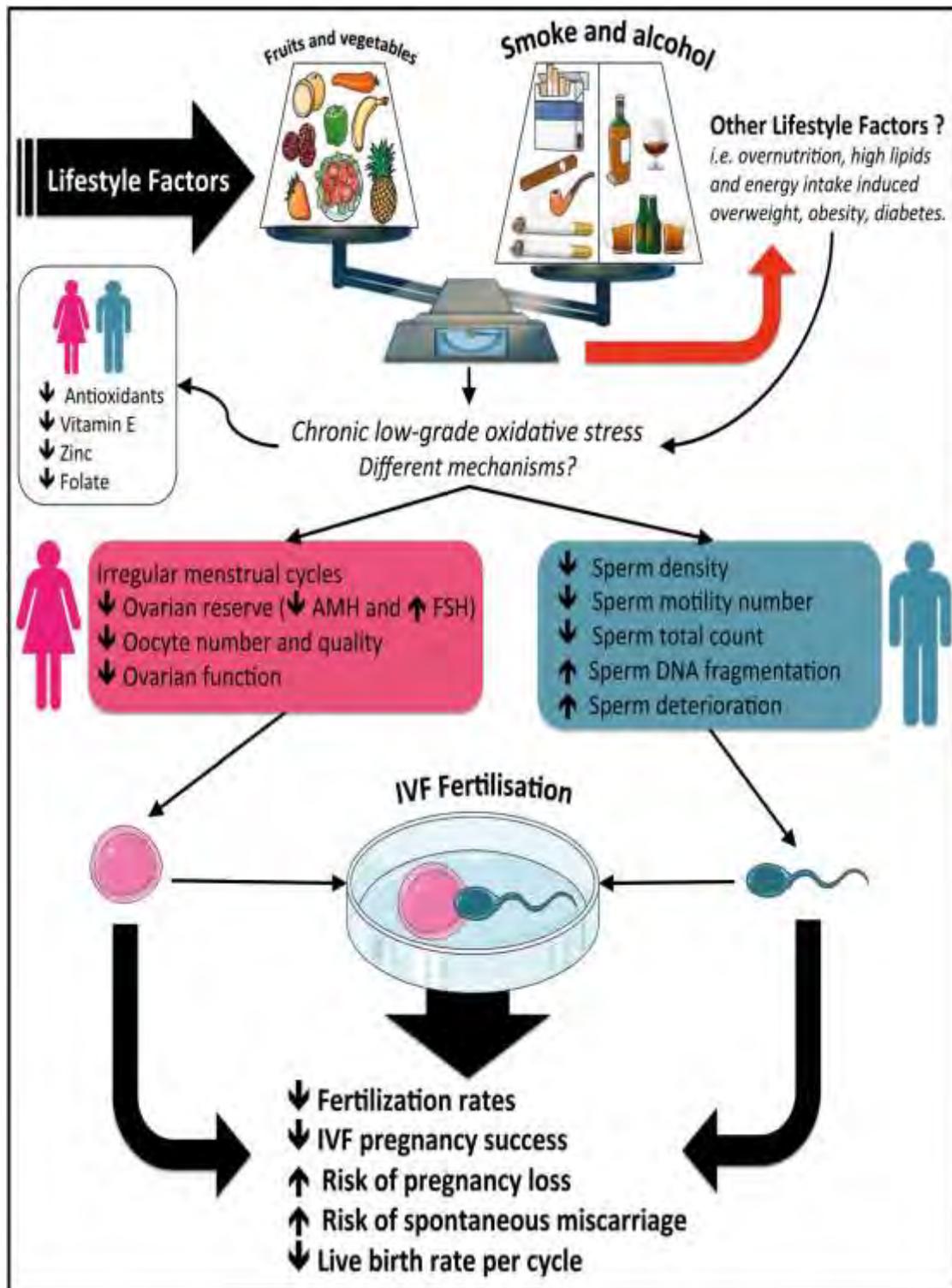


Figure 10: Schéma de l'impact des facteurs de style de vie sur les résultats de la FIV (Firms et al. 2015)

Partie II - Descriptif de l'étude

A. OBJECTIF :

L'objectif de notre étude est d'évaluer l'exposition globale aux toxiques environnementaux, des femmes prises en charge en FIV ou FIV-ICSI, et examiner leur impact potentiel sur les résultats des tentatives.

L'idée serait de pouvoir déceler une éventuelle exposition à une substance reprotoxique, et mettre en œuvre des moyens de prévention pour limiter cette exposition, et atténuer l'impact sur les résultats des tentatives.

De plus, limiter l'exposition aux toxiques environnementaux lors de la conception pourrait endiguer l'effet transgénérationnel, et améliorer la fertilité des générations futures.

B. MATERIEL ET METHODE :

1) Schéma de l'étude :

Nous avons mené une étude épidémiologique observationnelle prospective et unicentrique, au sein du service de médecine de la reproduction du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, entre juillet 2014 et juillet 2016.

2) Population :

Cette étude incluait tous les femmes volontaires en indication de FIV ou d'ICSI au sein du centre d'AMP, du CHU de Toulouse.

Les critères d'exclusion correspondaient aux couples en indication de FIV ou ICSI avec don de gamètes (don de sperme ou don d'ovocyte), ICSI avec spermatozoïdes recueillis chirurgicalement ou avec spermatozoïdes congelés, les transferts d'embryons congelés et les couples dont l'un des membres présente une charge virale plasmatique positive pour le VIH, le VHC ou le VHB, au cours de l'année qui précédait l'inclusion.

Les couples ne pouvaient participer à l'étude, qu'une seule fois au cours de leur parcours.

La participation à l'étude était libre et le refus de participation ne modifiait en rien la prise en charge des couples et leurs relations avec l'équipe.

3) Critères de jugement :

Le critère de jugement principal de cette étude était d'évaluer les relations entre l'exposition aux toxiques environnementaux et les résultats d'une tentative de FIV ou FIV-ICSI.

Nous avons évalué les résultats des tentatives en analysant :

- le nombre total d'ovocytes ponctionnés,
- la dose totale de FSH nécessaire à la stimulation,
- la réponse ovarienne, correspondant au nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne, divisé par la dose moyenne de FSH recombinante utilisée lors de la stimulation ovarienne,
- le taux de fécondation, correspondant au pourcentage d'ovocytes fécondés,
- le nombre de « beaux embryon », correspondant aux embryons de score morphologique 3 ou 4,
- le nombre total d'embryons obtenus,
- le nombre d'embryons transférés et congelés,
- le taux de grossesse biologique, correspondant à un taux de β HCG > 100 UI/ml,
- le taux d'implantation embryonnaire, équivalent au nombre de sacs gestationnels avec activité cardiaque / nombre d'embryons transférés).

4) Méthode d'évaluation et recueil de données:

Cette étude est basée sur la réponse à un questionnaire remis par les médecins biologistes, aux femmes le jour de la ponction ovarienne et récupérés le jour du transfert d'embryon.

Ce questionnaire a été établi à partir d'un questionnaire validé par le département américain de médecine environnementale et toxicologique, et prénommé « Taking an exposure history ». Ce dernier a été créé pour détecter les expositions à des toxiques environnementaux, dans le but de traiter et prévenir les maladies liées à l'exposition (Moore 1995). Il est notamment mis à disposition aux professionnels de santé, dans le cadre du programme américain « Santé de la reproduction et Environnement », afin d'évaluer l'exposition des couples qui ont un désir d'enfant (Clinical practice resources, lien internet).

L'intérêt de ce questionnaire, était de nous permettre d'étudier l'exposition à des toxiques selon différents domaines : le milieu de vie, la profession, les loisirs et le style de vie des couples pris en charge en FIV ou FIV-ICSI ([Annexe 1](#)).

Les réponses aux questionnaires ont été saisies dans le logiciel Gynélog, base de données de gestion des patients du service, et déclaré à la Commission Nationale de l'Informatique et des libertés (CNIL).

5) Analyse statistique :

Les différents paramètres ont été analysés par le programme Statview (SAS Institute). Nous avons réalisé une analyse descriptive des données des patientes incluses. Les données ont été exprimées sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes a été faite avec le test de Student. Les pourcentages ont été comparés par le test du Chi². Une valeur de p <0.05 était considérée comme statistiquement significative.

Les facteurs confondants pris en compte étaient, l'âge, l'indice de masse corporel, l'indication de la FIV et le tabagisme des patientes.

6) Consentement et encadrement éthique:

Ce projet a été soumis et accepté par le comité d'éthique de Midi-Pyrénées, par le CCTIRS et la CNIL (Annexes 2 et 3).

Les couples ont été informés par oral et par écrit du principe et du déroulement de l'étude. Le consentement était implicite, s'ils nous faisaient parvenir le questionnaire rempli, cela était équivalait à un consentement.

Partie III - Résultats

Nous vous présentons les données concernant les partenaires féminins des couples pris en charge en FIV ou FIV-ICSI, entre le 10/07/2014 et le 22/07/2016, dans le centre d'AMP du CHU de Toulouse.

Les questionnaires étaient remis aux couples par les médecins biologistes, le jour de la ponction. La proposition de participation à l'étude et la distribution du questionnaire n'était pas systématique. Nous n'avons donc pas couvert la totalité des couples pris en charge au cours de cette période.

Sur 700 questionnaires distribués, 407 ont été rendus soit un taux de participation de 58,1 %. Au total, 393 questionnaires ont pu être inclus, soit 56,4%. Certains questionnaires n'ont pas pu être analysés car ils étaient incomplets (page manquante), ou bien car le numéro de dossier n'était pas retranscrit, rendant inaccessible le lien avec les résultats de la tentative.

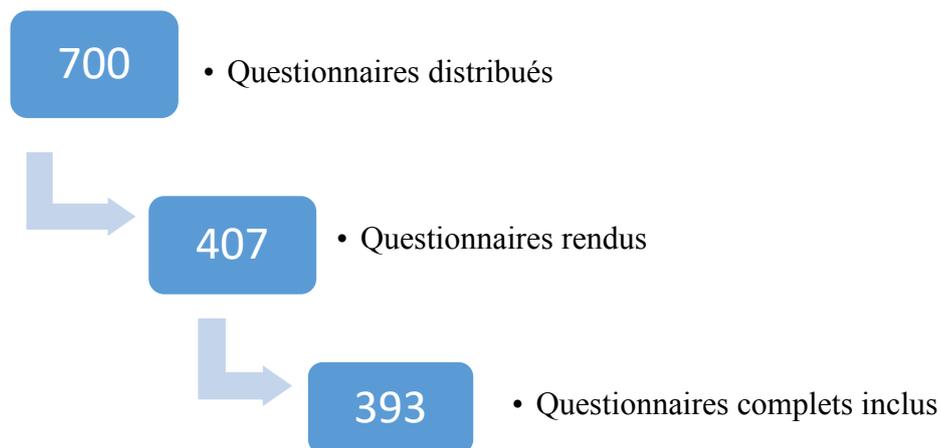


Figure 11: Diagramme de flux

Les caractéristiques générales des patientes incluses sont résumées dans le Tableau 2.

	393 patientes
Age moyen	33,5 ± 3,9
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,2
Tabac (%)	
Actuel	16
Ancien	27
Jamais	57
Infertilité (%)	
Féminine	29
Masculine	52
Mixte	5
Inexpliquée	14
Technique (%)	
FIV	30
FIV-ICSI	70
Protocole (%)	
Antagoniste	92
Agoniste	8
Résultats	
N ovocytes	9,6 ± 4,2
Dose totale FSH (ui)	2157 ± 966
Réponse ovarienne	0,064 ± 0,041
Taux fécondation (%)	68 ± 25
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 33
N total Embryons	5,4 ± 3,3
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9
N Embryons congelés	1,1 ± 1,8
Taux de grossesse (%)	33
Taux d'implantation (%)	17

Tableau 2: Principales caractéristiques de la population

	Étiologie de l'infertilité				Stats
	Féminine	Masculine	Mixte	Inexpliquée	
Effectifs	112	206	20	55	393
Résultats de la FIV					
N ovocytes	8,5 ± 4,0 ^{a,b}	10,0 ± 4,0 ^b	9,6 ± 5,1	10,7 ± 3,9 ^a	^{a,b} p < 0,01
Dose totale FSH (ui)	2229 ± 998	2142 ± 963	2189 ± 998	2059 ± 804	NS
Réponse ovarienne	0,056 ± 0,041 ^{a,b}	0,066 ± 0,040 ^b	0,065 ± 0,040	0,070 ± 0,045 ^a	^{a,b} p < 0,05
Taux fécondation (%)	71 ± 25	66 ± 25	69 ± 18	65 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	41 ± 35	35 ± 32	34 ± 28	44 ± 33	NS
N total Embryons	5,1 ± 3,4	5,4 ± 3,3	5,5 ± 3,6	5,5 ± 3,2	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,7	1,9 ± 0,9	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,8	1,2 ± 1,8	0,8 ± 1,4	1,3 ± 2,0	NS
Taux de grossesse (%)	28	36	25	33	NS
Taux d'implantation (%)	14	20	9	16	NS
Facteurs de confusion					
Age moyen	33,4 ± 3,9	33,1 ± 3,8 ^a	33,4 ± 4,5	35,2 ± 3,6 ^a	^a p < 0,001
IMC (kg/m ²)	22,4 ± 2,9	22,7 ± 3,4	23,0 ± 3,4	21,8 ± 3,0	NS
Tabac (%)					
Actuel	21,4	11,7	21,1	20	NS
Ancien	18,8	31,6	31,8	21,8	NS
Jamais	59,8	56,8	47,4	58,2	NS

Tableau 3: Résultats selon l'étiologie de l'infertilité

Dans un premier temps, nous avons étudié les résultats des tentatives de FIV ou FIV-ICSI selon l'origine de l'infertilité du couple. Les résultats sont retranscrits dans le Tableau 3. Le nombre d'ovocytes ponctionnés et le score de réponse ovarienne étaient significativement diminués, pour les infertilités d'origine féminines, comparées à ceux des infertilités masculines et inexpliquées. A noter, que l'âge moyen des femmes, avec une infertilité inexpliquée, était plus élevé que celui des femmes dont l'origine de l'infertilité était masculine. Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les autres paramètres et facteurs confondants.

Nous vous présentons désormais les principaux résultats de cette étude, selon le lieu de vie, la profession, le style de vie et les loisirs, des femmes prises en charge en FIV.

A. EXPOSITION SELON LE MILIEU DE VIE:

	Lieu de vie			
	Campagne	Périph d'une ville	Ville	Stats
Effectifs	163	85	119	367
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,9 ± 4,3 ^a	10,4 ± 4,1 ^b	8,9 ± 4,1 ^{a,b}	^{a,b} p < 0,05
Dose totale FSH (ui)	2074 ± 975 ^a	2142 ± 937	2336 ± 937 ^a	^a p = 0,05
Réponse ovarienne	0,070 ± 0,045 ^a	0,066 ± 0,037 ^b	0,056 ± 0,039 ^{a,b}	^a p < 0,01 ^b p = 0,05
Taux fécondation (%)	68 ± 24	70 ± 21	65 ± 27	NS
Embryon score 3-4 (%)	35 ± 32 ^a	40 ± 33	44 ± 35 ^a	^a p < 0,02
N total Embryons	5,5 ± 3,3	5,9 ± 3,2 ^a	4,9 ± 3,6 ^a	^a p < 0,05
N Embryons transférés	1,7 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,8	1,4 ± 1,7	1,0 ± 1,9	NS
Taux de grossesse (%)	31	31	36	NS
Taux d'implantation (%)	17	14	18	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	32,9 ± 4,0 ^{a,b}	34,9 ± 3,8 ^b	33,8 ± 3,8 ^a	^a p = 0,05 ^b p < 0,05
IMC (kg/m ²)	22,8 ± 3,4 ^a	21,8 ± 2,9 ^a	22,5 ± 2,9	^a p < 0,05
Tabac (%)				
Actuel	56,7	21,7	21,7	NS
Ancien	38,5	21,9	39,6	NS
Jamais	43,6	24,2	32,2	NS
Infertilité (%)				
Féminine	30,1	23,5	31,1	NS
Masculine	51,5	52,9	51,3	NS
Mixte	4,9	7,0	4,2	NS
Inexpliquée	13,5	16,5	13,4	NS

Tableau 4: Résultats selon le lieu de vie

Les résultats relatifs au lieu de vie sont décrits dans le Tableau 4.

Tout d'abord, les femmes vivant à la campagne, avaient un nombre d'ovocytes recueillis et un score de réponse ovarienne significativement supérieurs, et une tendance à une dose totale de FSH inférieure, comparées à ceux des femmes vivant en ville.

Les femmes vivant en périphérie, avaient significativement un nombre d'ovocytes recueillis supérieurs aux femmes vivant en ville, et une tendance à un score de réponse ovarienne supérieur. Ensuite, les femmes vivant en périphérie obtenaient un nombre total d'embryons supérieur aux femmes vivant en ville.

On note également que les femmes vivant en ville, avaient un plus grand pourcentage d'embryons de score 3-4, comparé à celui des femmes vivant à la campagne.

Aucune différence significative n'était mise en évidence entre les autres paramètres étudiés. En tenant compte des facteurs confondants, on visualise que les femmes vivant à la campagne, étaient plus jeunes que les femmes de la ville. Elles avaient également un IMC plus élevé que les femmes vivant en périphérie des villes, et un plus jeune âge à la limite de la significativité.

	Année de construction logement		
	≤ 1978	> 1978	Stats
Effectifs	142	241	383
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,1 ± 4,1	10,0 ± 4,3	p < 0,05
Dose totale FSH (ui)	2303 ± 1002	2080 ± 9389	p < 0,05
Réponse ovarienne	0,056 ± 0,038	0,069 ± 0,043	p < 0,01
Taux fécondation (%)	66 ± 26	68 ± 24	NS
Embryon score 3-4 (%)	38 ± 33	40 ± 33	NS
N total Embryons	5,0 ± 3,3	5,5 ± 3,4	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	0,9 ± 1,5	1,3 ± 2	NS
Taux de grossesse (%)	29	35	NS
Taux d'implantation (%)	15	18	NS
Facteurs de confusion			
Age moyen	34,3 ± 3,9	33,0 ± 3,9	p < 0,01
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 3,1	22,7 ± 3,2	NS
Tabac (%)			
Actuel	14,8	16,3	NS
Ancien	27,4	25,8	NS
Jamais	55,7	57,9	NS
Infertilité (%)			
Féminine	26,8	29,0	NS
Masculine	54,9	51,9	NS
Mixte	4,2	5,8	NS
Inexpliquée	14,1	13,3	NS

Tableau 5 : Résultats selon l'année de construction du logement

Les résultats relatifs à l'année de construction du logement sont répertoriés dans le Tableau 5. Nous observons que les femmes vivant dans un logement construit avant 1978, avaient un nombre d'ovocytes recueillis et un score de réponse ovarienne supérieurs, ainsi qu'une moindre dose totale de FSH, que les femmes vivant dans un logement construit après 1978. Lorsqu'on tient compte des facteurs confondants, on visualise que les patientes qui vivaient dans un logement construit avant 1978, étaient significativement plus âgées. Les autres paramètres n'étaient pas significatifs.

	Distance Domicile/Usine			Stats
	< 1 km	1 à 10 km	> 10 km	
Effectifs	28	98	257	383
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,9 ± 3,5	9,1 ± 4,2	9,8 ± 4,3	NS
Dose totale FSH (ui)	1970 ± 826	2225 ± 982	2158 ± 978	NS
Réponse ovarienne	0,067 ± 0,042	0,060 ± 0,042	0,065 ± 0,042	NS
Taux fécondation (%)	72 ± 22	68 ± 24	66 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	42 ± 36	44 ± 34	38 ± 36	NS
N total Embryons	6,0 ± 2,9	4,9 ± 3,0	5,4 ± 3,5	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,6 ± 2,1	1,1 ± 1,6	1,1 ± 1,9	NS
Taux de grossesse (%)	46	36	30	NS
Taux d'implantation (%)	23	20	15	NS

Tableau 6 : Résultats selon la proximité entre le domicile et une usine

	Distance Domicile/Champ			Stats
	< 1 km	1 à 10 km	> 10 km	
Effectifs	218	76	92	386
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,9 ± 4,2	9,4 ± 4,1	9,3 ± 4,3	NS
Dose totale FSH (ui)	2131 ± 964	2196 ± 944	2212 ± 1010	NS
Réponse ovarienne	0,067 ± 0,043	0,060 ± 0,035	0,062 ± 0,043	NS
Taux fécondation (%)	69 ± 23	68 ± 25	64 ± 28	NS
Embryon score 3-4 (%)	38 ± 33	37 ± 30	45 ± 37	NS
N total Embryons	5,5 ± 3,2	5,4 ± 3,6	5,0 ± 3,4	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,7	1,3 ± 2,2	1,1 ± 1,8	NS
Taux de grossesse (%)	29	32	37	NS
Taux d'implantation (%)	17	14	19	NS

Tableau 7 : Résultats selon la proximité entre le domicile et un champ

Les résultats des tentatives selon la proximité du domicile avec une usine, ou un champ, sont décrits respectivement dans le Tableau 6 et le Tableau 7. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les résultats de la FIV.

	Distance Domicile/Décharge publique			
	< 1 km	1 à 10 km	> 10 km	Stat
Effectifs	9	138	236	383
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,8 ± 5,6	9,7 ± 4,2	9,7 ± 4,2	NS
Dose totale FSH (ui)	2036 ± 1020	2164 ± 1031	2336 ± 934	NS
Réponse ovarienne	0,068 ± 0,053	0,066 ± 0,042	0,063 ± 0,041	NS
Taux fécondation (%)	73 ± 29	66 ± 24	67 ± 25	NS
Embryon score 3-4 (%)	64 ± 37 ^{a,b}	40 ± 32 ^a	38 ± 33 ^b	^{a,b} p < 0,05
N total Embryons	5,7 ± 4,1	5,3 ± 3,5	5,4 ± 3,3	NS
N Embryons transférés	1,4 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	NS
N Embryons congelés	2,4 ± 2,7 ^a	1,2 ± 2,0	1,1 ± 1,7 ^a	^a p < 0,05
Taux de grossesse (%)	67	31	31	p = 0,08
Taux d'implantation (%)	46 ^a	14 ^a	18	^a p < 0,05
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,5 ± 2,7	33,0 ± 3,8	33,7 ± 4,0	NS
IMC (kg/m ²)	23,1 ± 3,7	22,5 ± 3,0	22,5 ± 3,2	NS
Tabac (%)				
Actuel	22,2	11,7	17,8	NS
Ancien	11,1	32,8	23,8	NS
Jamais	66,7	55,5	58,4	NS
Infertilité (%)				
Féminine	11,1	23,9	31,8	p < 0,05
Masculine	33,3	60,1	49,2	
Mixte	11,1	6,5	4,2	
Inexpliquée	44,4	9,4	14,8	

Tableau 8 : Résultats selon la proximité entre le domicile et une décharge

Les résultats concernant la distance entre le domicile et une décharge publique, sont répertoriés dans le Tableau 8.

Les femmes habitant à une distance inférieure à 1 km, avaient un pourcentage d'embryons de score 3-4 supérieur à celui des femmes domiciliant entre 1 et 10 km, ou à plus de 10 km d'une décharge publique.

Ensuite, le nombre d'embryons congelés était supérieur pour une distance inférieure à 1 km, comparé à une distance domicile/décharge supérieure à 10 km.

On note également une tendance à un taux de grossesse supérieur, lorsque le domicile est situé à moins d'1 km d'une décharge, comparé à celui des distances 1 à 10 km, ou supérieure à 10 km.

Aucune différence significative n'était mise en évidence parmi les facteurs confondants, et les autres paramètres.

	Distance Domicile/Axe routier					Stats
	Non	< 200m	200-999m	1-10km	>10km	
Effectifs	71	52	75	153	34	385
Résultats de la FIV						
N ovocytes	9,6 ± 34,2	9,4 ± 3,9	9,3 ± 4,5	9,8 ± 4,3	10,1 ± 4,0	NS
Dose totale FSH (ui)	1972 ± 907	2169 ± 949	2235 ± 978	2194 ± 1016	2252 ± 906	NS
Réponse ovarienne	0,071 ± 0,048	0,057 ± 0,032	0,060 ± 0,039	0,066 ± 0,043	0,064 ± 0,038	NS
Taux fécondation (%)	65 ± 27 ^b	67 ± 26 ^d	67 ± 25 ^c	66 ± 24 ^a	77 ± 21 ^{a,b,c,d}	^{a,b} p < 0,05 ^c p = 0,06 ^d p = 0,07
Embryon score 3-4 (%)	34 ± 32 ^a	40 ± 34	36 ± 31	42 ± 34	48 ± 36 ^a	p = 0,06
N total Embryons	5,3 ± 3,1	5,5 ± 3,3	5,1 ± 3,3	5,3 ± 3,5	6,1 ± 3,1	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,7 ± 1,1	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,6	1,1 ± 1,6	0,9 ± 1,5	1,2 ± 2,0	1,6 ± 1,6	NS
Taux de grossesse (%)	37	33	36	31	27	NS
Taux d'implantation (%)	23	15	18	14	17	NS
Facteurs de confusion						
Age moyen	32,6 ± 4,1 ^{b,c}	33,7 ± 4,2	34,4 ± 3,6 ^{a,b}	33,2 ± 3,7 ^a	34,3 ± 4,2 ^c	^a p < 0,05 ^b p < 0,01 ^c p = 0,06
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,2	23,2 ± 3,0 ^a	22,8 ± 3,0	22,0 ± 3,2 ^a	22,9 ± 3,4	^a p < 0,05
Tabac (%)						
Actuel	22,5	15,3	14,7	13,2	22,5	NS
Ancien	19,7	40,4	32	23	23,5	NS
Jamais	57,7	44,2	53,3	63,8	58,8	NS
Infertilité (%)						
Féminine	35,2	28,8	25,3	25,5	35,3	NS
Masculine	46,5	61,5	56,0	52,3	44,1	NS
Mixte	4,2	3,8	5,3	5,9	5,9	NS
Inexpliquée	14,1	14,7	13,3	16,3	14,7	NS

Tableau 9 : Résultats selon la proximité entre le domicile et un axe routier fréquenté

Les résultats relatifs à la distance séparant le domicile d'un axe routier fréquenté, sont décrits dans le Tableau 9. Les taux de fécondation étaient significativement plus élevés chez les femmes vivant à plus de 10 km d'un grand axe routier, comparées à celles ne vivant pas à proximité, ou à une distance comprise entre 1 et 10 km.

En analysant les facteurs de confusion, on note que les femmes ne vivant pas à proximité d'un axe routier, ou vivant entre 1 et 10 km, étaient plus jeunes que celles vivant entre 200-999 m. De plus, les femmes vivant à moins de 200 m d'un axe routier, avaient un IMC plus important que les femmes vivant entre 1 et 10 km.

Il n'y avait pas d'autres paramètres significatifs. Toutefois, on observe des tendances pour certains paramètres. En effet, les taux de fécondation étaient supérieurs pour les femmes vivant à plus de 10 km d'un axe routier, par rapport aux femmes vivant à moins de 200m (p = 0,07) et celles vivant entre 200 et 999m (p = 0,06). Elles obtenaient également un pourcentage d'embryons de score 3-4, supérieurs aux femmes ne vivant pas à proximité d'un axe routier (p = 0,06). Enfin, les femmes vivant à une distance supérieure à 10 km, semblaient plus âgées que celles ne vivant pas à proximité d'un axe routier (p = 0,06).

	Distance Domicile/Stade ou Golf			
	< 1 km	1 à 10 km	> 10 km	Stat
Effectifs	105	154	126	385
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,5 ± 4,3	9,8 ± 4,2	9,6 ± 4,2	NS
Dose totale FSH (ui)	2199 ± 979	2111 ± 931	2197 ± 1015	NS
Réponse ovarienne	0,062 ± 0,041	0,066 ± 0,042	0,063 ± 0,041	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 25	66 ± 25	68 ± 24	NS
Embryon score 3-4 (%)	40 ± 33	39 ± 33	39 ± 34	NS
N total Embryons	5,2 ± 3,3	5,3 ± 3,3	5,5 ± 3,4	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,4	1,3 ± 2,0	1,1 ± 1,9	NS
Taux de grossesse (%)	27	33	37	NS
Taux d'implantation (%)	10 ^a	19	20 ^a	^a p < 0,05
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,2 ± 3,9	33,5 ± 4,0	33,7 ± 3,7	NS
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,2	22,5 ± 3,2	22,5 ± 3,2	NS
Tabac (%)				
Actuel	21,9	14,4	12,7	NS
Ancien	23,8	24,2	31,7	NS
Jamais	54,2	61,4	55,6	NS
Infertilité (%)				
Féminine	28,6	26,0	31,7	NS
Masculine	51,4	53,2	52,4	NS
Mixte	5,7	5,8	3,9	NS
Inexpliquée	14,3	14,9	11,9	NS

Tableau 10 : Résultats selon la proximité entre le domicile et un stade ou golf

Les résultats relatifs à la distance séparant le domicile d'un stade ou d'un golf sont présentés dans le Tableau 10. Les taux d'implantation des femmes vivant à plus de 10 km d'un stade ou d'un golf, étaient significativement supérieurs à ceux des femmes vivant à moins d'un km de ces structures. Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les autres paramètres de la FIV, ni sur l'étude des facteurs de confusion.

Chauffage au bois				
<i>Ponctions de novembre à mars (compris)</i>				
	Non	Mixte	Exclusif	Stat
Effectifs	122	17	39	278
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,1 ± 4,1 ^a	8,9 ± 4,1	10,7 ± 4,3 ^a	^a p < 0,05
Dose totale FSH (ui)	2341 ± 1007	2031 ± 1005	2064 ± 922	NS
Réponse ovarienne	0,056 ± 0,038 ^a	0,060 ± 0,043	0,073 ± 0,036 ^a	^a p < 0,05
Taux fécondation (%)	68 ± 24	74 ± 17	68 ± 22	NS
Embryon score 3-4 (%)	41 ± 35	36 ± 32	30 ± 26	NS
N total Embryons	5,0 ± 3,3 ^a	5,1 ± 2,9	6,4 ± 3,5 ^a	^a p < 0,05
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8	1,9 ± 0,9	1,7 ± 0,9	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,9	0,9 ± 1,5	1,2 ± 2,3	NS
Taux de grossesse (%)	37	35	28	NS
Taux d'implantation (%)	18	15	17	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,4 ± 3,9	34,3 ± 4,2	33,1 ± 4,1	NS
IMC (kg/m ²)	22,9 ± 3,0	22,4 ± 3,4	22,5 ± 3,6	NS
Tabac (%)				
Actuel	14	6	18	NS
Ancien	31	29	18	NS
Jamais	55	65	64	NS
Infertilité (%)				
Féminine	30,3	23,5	30,8	NS
Masculine	53,3	58,8	48,7	NS
Mixte	5,7	5,9	2,6	NS
Inexpliquée	10,7	11,8	17,9	NS
Lieu de vie				
Campagne	27	73	84	p < 0,001
Périphérie	26	20	5	
Ville	46	7	11	

Tableau 11 : Résultats selon le chauffage au bois

Les résultats relatifs au chauffage par bois sont décrits dans le Tableau 11. Les femmes qui se chauffaient exclusivement au bois, avaient significativement un nombre d'ovocytes ponctionnés, un score de réponse ovarienne et un nombre total d'embryons supérieurs à celles ne se chauffant jamais au bois. Ces femmes vivaient significativement plus fréquemment à la campagne que les femmes ne se chauffant jamais au bois. Les autres paramètres et facteurs confondants n'ont pas mis en évidence de différence significative.

	Climatisation		
	<i>Ponctions de juin à octobre (compris)</i>		
	Non	Oui	Stats
Effectifs	102	32	134
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,3 ± 3,7	9,7 ± 4,2	NS
Dose totale FSH (ui)	2174 ± 1001	2069 ± 1031	NS
Réponse ovarienne	0,061 ± 0,042	0,074 ± 0,055	NS
Taux fécondation (%)	66 ± 26	61 ± 30	NS
Embryon score 3-4 (%)	38 ± 34	42 ± 34	NS
N total Embryons	4,9 ± 2,9	5,3 ± 3,6	NS
N Embryons transférés	1,9 ± 0,9	1,4 ± 0,6	p < 0,01
N Embryons congelés	0,9 ± 1,6	1,7 ± 2,0	p < 0,05
Taux de grossesse (%)	27	34	NS
Taux d'implantation (%)	14	17	NS
Facteurs de confusion			
Age moyen	33,9 ± 3,9	33,5 ± 3,5	NS
IMC (kg/m ²)	22,6 ± 3,5	22,0 ± 3,1	NS
Tabac (%)			
Actuel	14,7	25,0	NS
Ancien	23,5	34,4	NS
Jamais	61,8	40,6	NS
Infertilité (%)			
Féminine	24,5	34,4	NS
Masculine	54,9	50	NS
Mixte	5,9	0	NS
Inexpliquée	14,7	15,6	NS

Tableau 12 : Résultats selon l'utilisation de climatisation

Les résultats relatifs à l'utilisation de climatiseur sont décrits dans le Tableau 12. Les femmes n'utilisant pas de climatiseurs, avaient significativement plus d'embryons transférés et moins d'embryons congelés que celles qui en utilisaient. Les autres paramètres et facteurs de confusion n'étaient pas significativement différents.

	Utilisation d'antipuces, anti-tiques		
	Non	Oui	Stats
Effectifs	225	161	386
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,9 ± 4,2	9,3 ± 4,0	NS
Dose totale FSH (ui)	2164 ± 976	2163 ± 963	NS
Réponse ovarienne	0,066 ± 0,042	0,062 ± 0,041	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 24	67 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	41 ± 33	36 ± 33	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,4	5,3 ± 3,3	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,2 ± 1,9	1,1 ± 1,7	NS
Taux de grossesse (%)	32	34	NS
Taux d'implantation (%)	18	16	NS

Tableau 13 : Résultats selon l'utilisation d'anti-puces ou tiques

Les résultats relatifs à l'utilisation d'anti-puces ou d'anti-tiques à domicile sont présentés dans le Tableau 13. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et l'utilisation d'anti-puces ou anti-tiques.

B. EXPOSITION PROFESSIONNELLE:

Dans cette partie, nous présentons les résultats des tentatives de FIV en fonction de l'exposition professionnelle à des toxiques.

	Profession									
	Bureautique, Vente	Médical, Paramédical	Enseignement	Service à la personne	Sans emploi	Agent d'entretien	Coiffure, Esthétique	Laboratoire	Métiers agricoles	Stats
Effectifs	164	73	34	28	24	14	13	6	5	
Résultats de la FIV										
N ovocytes	9,4 ± 3,8	9,7 ± 4,6	10,2 ± 4,8	10,0 ± 4,5	9,8 ± 3,9	8,7 ± 3,6	10,6 ± 5,7	11,2 ± 3,3	9,2 ± 4,3	NS
Dose totale FSH (ui)	2133 ± 874 ^a	2072 ± 992 ^c	2195 ± 1020 ^c	1783 ± 843 ^{b,d}	2139 ± 954 ^g	2957 ± 1251 ^{a,b,c,e,f,g}	2763 ± 1454 ^d	1504 ± 594 ^f	1980 ± 683	^{a,b,c,d} p < 0,01 ^{e,f,g} p < 0,05
Réponse ovarienne	0,061 ± 0,036	0,069 ± 0,044	0,067 ± 0,042	0,073 ± 0,039	0,066 ± 0,043	0,048 ± 0,042 ^a	0,074 ± 0,066	0,092 ± 0,033 ^a	0,052 ± 0,033	^a p < 0,05
Taux fécondation (%)	67,7 ± 23,5 ^a	69,2 ± 25,7 ^b	69,5 ± 24,1 ^c	71,4 ± 22,7 ^d	70,0 ± 25,3 ^e	45,6 ± 30,2 ^{a,b,c,d,e,f,g}	68,8 ± 23,6 ^f	74,0 ± 32,6 ^g	76,4 ± 17,0	^{a,b,c,d} p < 0,01 ^{e,f,g} p < 0,05
Embryon score 3-4(%)	41,8 ± 33,5	39,4 ± 33,0	39,8 ± 35,2	33,7 ± 32,7	42,1 ± 31,5	31,3 ± 31,1	32,1 ± 28,0	27,8 ± 37,1	42,4 ± 43,3	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,3 ^a	5,5 ± 3,4 ^b	5,6 ± 3,4 ^c	6,0 ± 3,7 ^d	5,7 ± 3,2 ^e	3,3 ± 2,8 ^{a,b,c,d,e,f}	5,8 ± 3,4 ^f	6,0 ± 3,6	5,8 ± 3,1	^{a,b,c,d,e,f} p < 0,05
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,5	2,0 ± 1,0	1,6 ± 0,7	1,7 ± 0,8	1,5 ± 0,7	1,5 ± 0,8	1,7 ± 1,2	1,6 ± 0,9	NS
N Embryons congelés	1,3 ± 2,1	1,3 ± 1,9	1,3 ± 1,9	0,9 ± 1,6	0,8 ± 1,2	0,6 ± 1,3	1,3 ± 1,3	0,7 ± 1,2	1,8 ± 2,0	NS
Taux de grossesse (%)	35,4	24,7 ^a	38,2	28,6	50 ^a	21,4	23,1	33,3	20	^a p < 0,05
Taux d'implantation (%)	18	15	14	18	22	14	16	20	13	NS
Facteurs de confusion										
Age moyen	34,1 ± 3,9 ^{a,b,d}	33,0 ± 3,4	34,4 ± 4,0 ^{c,e}	32,0 ± 3,6 ^{a,c}	34,2 ± 3,3	31,9 ± 4,2 ^b	31,5 ± 2,8 ^{d,e}	32,8 ± 5,6	34,2 ± 3,8	^a p < 0,01 ^{b,c,d,e} p < 0,05
IMC (kg/m²)	22,6 ± 3,2 ^d	21,7 ± 3,0 ^b	21,9 ± 3,2 ^c	23,7 ± 3,0	23,2 ± 3,0	24,7 ± 1,6 ^{a,b,c,d}	21,7 ± 3,4 ^a	21,7 ± 2,8	23,3 ± 4,6	^{a,b,c} p < 0,01 ^d p < 0,05
Tabac (%)										
Actuel	14,1	19,2	11,8	28,8	12,5	7,1	15,4	16,7	0	p < 0,01
Ancien	22,1	23,3	14,7	28,6	54,2	71,4	23,1	0	0	
Jamais	63,8	57,5	73,5	42,9	33,3	21,4	61,5	83,3	100	
Infertilité (%)										
Féminine	29,9	26,0	29,4	32,1	20,8	7,1	38,5	33,3	20,0	NS
Masculine	50,0	49,3	61,8	53,6	50,0	85,7	38,4	50,0	60,0	
Mixte	6,1	1,4	0	3,6	8,3	7,1	23,1	16,7	0	
Inexpliquée	14,0	23,3	8,8	10,7	20,8	0	0	0	20,0	

Tableau 14 : Résultats selon la profession

Tout d'abord, les résultats concernant la profession sont présentés dans le Tableau 14.

Les femmes agents d'entretien avaient significativement des doses totales de FSH supérieures à celles travaillant dans la bureautique, le médical/paramédical, l'enseignement, le service à la personne, les laboratoires ou les femmes sans profession. De même, les coiffeuses avaient des doses totales de FSH supérieurs aux femmes travaillant dans le domaine service à la personne. Les agents d'entretien avaient un score de réponse ovarienne inférieur aux laborantines. Elles avaient également des taux de fécondation inférieurs à celles travaillant dans la bureautique, le médical/paramédical, l'enseignement, le service à la personne, la coiffure, celles travaillant dans le domaine agricole et les femmes sans profession.

De même, les agents d'entretien avaient un nombre total d'embryons significativement inférieur, à celles travaillant dans la bureautique, le médical/paramédical, l'enseignement, le service à la personne, la coiffure, et les femmes sans profession.

Concernant l'analyse des facteurs de confusion, les femmes agents d'entretien étaient significativement plus jeunes que les femmes travaillant dans la bureautique, et avaient un IMC supérieur à ces dernières, aux coiffeuses, aux enseignantes et aux personnels médicaux/paramédicaux.

On note également que les professionnelles du service à la personne et les coiffeuses, étaient plus jeunes que les enseignantes et celles travaillant dans le domaine de la bureautique.

Concernant le tabagisme selon la profession, nous pouvons noter que les résultats sont significativement différents avec un p global $< 0,01$.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les autres paramètres des résultats de la FIV et les facteurs de confusion.

	Exposition professionnelle aux pesticides			
	Jamais	<1/mois	Plusieurs fois/mois	Stats
Effectifs	374	8	6	388
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,6 ± 4,2	8,9 ± 5,1	8,2 ± 4,0	NS
Dose totale FSH (ui)	2157 ± 969	2694 ± 1093	1829 ± 969	NS
Réponse ovarienne	0,064 ± 0,041	0,047 ± 0,033	0,059 ± 0,039	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 24	79 ± 16	63 ± 32	NS
Embryon score 3-4 (%)	40 ± 33	24 ± 32	31 ± 40	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,3	6,2 ± 5,4	4,8 ± 4,0	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8 ^a	2,4 ± 1,1 ^a	1,7 ± 0,8	^a p < 0,05
N Embryons congelés	1,1 ± 1,7	1,8 ± 4,6	0,6 ± 1,6	NS
Taux de grossesse (%)	33	0	50	NS
Taux d'implantation (%)	17	0	30	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,4 ± 3,9 ^a	36,3 ± 5,7 ^a	33,3 ± 3,6	^a p < 0,05
IMC (kg/m ²)	22,5 ± 3,2	24,7 ± 3,7	21,3 ± 1,7	NS
Tabac (%)				
Actuel	16,6	0	16,6	NS
Ancien	16,6	25,0	0	NS
Jamais	56,8	75,0	83,3	NS
Infertilité (%)				
Féminine	27,8	62,5	33,3	NS
Masculine	52,7	37,5	50,0	NS
Mixte	5,3	0	0	NS
Inexpliquée	14,1	0	16,7	NS

Tableau 15 : Résultats selon l'exposition professionnelle aux pesticides

Les résultats relatifs à l'exposition professionnelle aux pesticides sont décrits dans le Tableau 15. Les femmes qui n'étaient jamais exposées professionnellement aux pesticides, avaient un nombre d'embryons transférés inférieur aux femmes exposées moins d'une fois par mois. Nous observons que les patientes jamais exposées professionnellement aux pesticides, étaient plus jeunes que les femmes exposées moins d'une fois par mois. Aucune différence significative sur les autres paramètres et les facteurs de confusion n'était mis en évidence.

	Exposition professionnelle aux produits chimiques		
	Jamais	Plusieurs/mois	Stats
Effectifs	304	84	388
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,5 ± 4,3	10,1 ± 3,6	NS
Dose totale FSH (ui)	2160 ± 923	2162 ± 1130	NS
Réponse ovarienne	0,062 ± 0.040	0,071 ± 0,043	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 24	67 ± 27	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 34	39 ± 31	NS
N total Embryons	5,3 ± 3,1	5,8 ± 3,7	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0.9	1,6 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,6	1,4 ± 2,4	NS
Taux de grossesse (%)	34	27	NS
Taux d'implantation (%)	18	14	NS

Tableau 16 : Résultats selon l'exposition professionnelle aux produits chimiques

	Exposition professionnelle aux peintures		
	Jamais	Plusieurs/mois	Stats
Effectifs	357	31	388
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,6 ± 4,3	9,8 ± 3,5	NS
Dose totale FSH (ui)	2166 ± 972	2050 ± 921	NS
Réponse ovarienne	0,064 ± 0.041	0,067 ± 0,039	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 25	70 ± 22	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 33	40 ± 31	NS
N total Embryons	5,3 ± 3,3	5,8 ± 2,9	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0.8	1,9 ± 1,0	NS
N Embryons congelés	1,2 ± 1,9	1,1 ± 1,4	NS
Taux de grossesse (%)	33	32	NS
Taux d'implantation (%)	17	18	NS

Tableau 17 : Résultats selon l'exposition professionnelle aux peintures

	Exposition professionnelle aux radiations		
	Jamais	Plusieurs/mois	Stats
Effectifs	366	23	389
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,6 ± 4,3	9,3 ± 3,0	NS
Dose totale FSH (ui)	2168 ± 950	2038 ± 1245	NS
Réponse ovarienne	0,063 ± 0.040	0,074 ± 0,052	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 25	70 ± 23	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 33	33 ± 32	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,3	5,6 ± 3,0	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0.9	2,0 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,8	1,3 ± 2,1	NS
Taux de grossesse (%)	32	48	NS
Taux d'implantation (%)	17	24	NS

Tableau 18 : Résultats concernant l'exposition professionnelle aux radiations

	Exposition professionnelle aux nettoyeurs		
	Jamais	Plusieurs/mois	Stats
Effectifs	216	173	389
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,6 ± 4,2	9,6 ± 4,2	NS
Dose totale FSH (ui)	2134 ± 908	2194 ± 1041	NS
Réponse ovarienne	0,063 ± 0,040	0,065 ± 0,042	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 24	68 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	42 ± 32	36 ± 34	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,2	5,4 ± 3,4	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,8	1,1 ± 1,9	NS
Taux de grossesse (%)	36	28	NS
Taux d'implantation (%)	18	15	NS

Tableau 19 : Résultats concernant l'exposition professionnelle aux produits nettoyeurs

Les résultats relatifs aux expositions professionnelles aux produits chimiques, aux peintures, aux radiations et aux produits nettoyeurs sont présentés respectivement dans les Tableaux 16, 17, 18, 19. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et l'exposition professionnelle à l'ensemble de ces substances.

C. EXPOSITION SELON LE STYLE DE VIE:

	Consommation Tabagique			
	Jamais	Tabagisme ancien	Tabagisme actuel	Stats
Effectifs	225	104	63	392
Résultats de la FIV				
N ovocytes	10,0 ± 4,1 ^a	8,9 ± 4,1 ^a	9,3 ± 4,3	^a p < 0,05
Dose totale FSH (ui)	2090 ± 943 ^a	2367 ± 1064 ^a	2064 ± 837	^a p < 0,05
Réponse ovarienne	0,068 ± 0,043 ^a	0,056 ± 0,039 ^a	0,063 ± 0,038	^a p < 0,01
Taux fécondation (%)	70 ± 24 ^a	68 ± 26	61 ± 26 ^a	^a p < 0,05
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 33	42 ± 34	35 ± 34	NS
N total Embryons	5,7 ± 3,4 ^a	5,0 ± 3,5	4,7 ± 2,7 ^a	^a p < 0,05
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	1,6 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,2 ± 1,8	1,1 ± 1,9	0,9 ± 1,4	NS
Taux de grossesse (%)	34	31	32	NS
Taux d'implantation (%)	17	15	20	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,7 ± 4,0	33,6 ± 3,9	32,7 ± 3,6	p = 0,06
IMC (kg/m ²)	22,4 ± 3,0 ^a	23,2 ± 3,0 ^{a,b}	22,0 ± 3,1 ^b	^{a,b} p < 0,05
Infertilité (%)				
Féminine	29,8	20,2	38,1	NS
Masculine	52,0	62,5	38,0	NS
Mixte	4,0	5,8	6,3	NS
Inexpliquée	14,2	11,5	17,5	NS

Tableau 20 : Résultats concernant la consommation tabagique

Les résultats relatifs à la consommation tabagique sont représentés dans le Tableau 20. Les femmes avec une consommation tabagique ancienne, avaient un nombre d'ovocytes recueillis et un score de réponse ovarienne inférieurs, et une dose totale de FSH supérieure, comparées aux femmes qui n'avaient jamais fumé.

Les taux de fécondation et le nombre total d'embryons étaient inférieurs chez les femmes qui avaient une consommation tabagique actuelle comparée à celle qui n'avaient jamais fumé.

En analysant les facteurs confondants, on note que les femmes ayant un tabagisme ancien avaient un IMC significativement supérieur aux autres groupes. Il n'y avait pas d'autre différence significative sur les résultats de la tentative ou les facteurs confondants.

	Alcool				Stats
	Jamais	1/mois	2 à 4 fois/mois	Plusieurs/semaine	
Effectifs	64	108	155	63	390
Résultats de la FIV					
N ovocytes	10,3 ± 4,1 ^a	9,4 ± 4,5	10,1 ± 4,2 ^b	8,3 ± 3,2 ^{a,b}	^{a,b} p < 0,01
Dose totale FSH (ui)	2181 ± 993	2237 ± 1045	2054 ± 923	2249 ± 911	NS
Réponse ovarienne	0,068 ± 0,043 ^a	0,063 ± 0,04	0,068 ± 0,043 ^b	0,053 ± 0,036 ^{a,b}	^{a,b} p < 0,05
Taux fécondation (%)	65 ± 26	68 ± 25	69 ± 23	67 ± 25	NS
Embryon score 3-4 (%)	43 ± 35	40 ± 32	35 ± 32 ^a	45 ± 36 ^a	^a p < 0,04
N total Embryons	5,4 ± 3,4	5,1 ± 3,3	5,8 ± 3,4 ^a	4,8 ± 3,1 ^a	^a p = 0,05
N Embryons transférés	1,5 ± 0,7 ^{a,b,c}	1,7 ± 0,8 ^c	1,8 ± 0,9 ^b	1,9 ± 0,9 ^a	^a p < 0,01 ^{b,c} p < 0,05
N Embryons congelés	1,1 ± 1,6	1,0 ± 1,8	1,3 ± 1,8	1,0 ± 2	NS
Taux de grossesse (%)	33	33	32	37	NS
Taux d'implantation (%)	19	17	17	15	NS
Facteurs de confusion					
Age moyen	32,3 ± 4,0 ^{a,b,d}	33,3 ± 3,9 ^b	33,5 ± 3,7 ^{c,d}	35 ± 3,6 ^{a,c}	^a p < 0,001 ^{b,c} p < 0,01 ^d p < 0,05
IMC (kg/m ²)	23,6 ± 3,5 ^{a,b}	22,7 ± 3,0	22,1 ± 3,2 ^b	22,2 ± 3,1 ^a	^{a,b} p < 0,05
Tabac (%)					
Actuel	7,8	13,9	17,5	23,8	NS
Ancien	21,9	24	27,3	31,7	NS
Jamais	70,3	62	55	44	NS
Infertilité (%)					
Féminine	29,7	20,4	31,0	36,5	NS
Masculine	51,6	61,1	50,0	42,9	NS
Mixte	3,1	5,6	5,8	3,2	NS
Inexpliquée	15,6	13,0	12,3	17,5	NS

Tableau 21 : Résultats selon la consommation d'alcool

Les résultats relatifs à la consommation d'alcool sont répertoriés dans le Tableau 21.

Les femmes qui consommaient plusieurs fois par semaine de l'alcool, avaient significativement moins d'ovocytes recueillis et une moindre réponse ovarienne, comparées aux femmes ne consommant jamais de l'alcool ou à une fréquence de 2/4 fois par mois.

Par contre, elles avaient un pourcentage supérieur d'embryon score 3-4, que celles consommant de l'alcool à une fréquence de 2/4 fois par mois, et un nombre d'embryons transférés supérieurs à celles ne consommant jamais de l'alcool. Il existait une tendance à ce que les femmes consommant de l'alcool plusieurs fois par semaine, obtenaient un nombre total d'embryons inférieur, aux femmes consommant de l'alcool à une fréquence de 2/4 fois par mois.

Lorsqu'on tient compte des facteurs confondants, on se rend compte que les patientes qui consommaient le plus d'alcool étaient significativement plus âgées, que celles qui en consommaient moins d'une fois par mois ou jamais. Elles étaient également plus minces que les patientes ne buvant jamais d'alcool et avaient tendance à plus fumer (actuel ou ancien).

	Consommation de drogues		
	Non	Oui	Stats
Effectifs	383	8	391
Résultats de la FIV			
N ovocytes	9,7 ± 4,2	7,6 ± 5,6	NS
Dose totale FSH (ui)	2148 ± 967	2457 ± 1022	NS
Réponse ovarienne	0,065 ± 0,041	0,043 ± 0,035	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 25	71 ± 27	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 33	28 ± 31	NS
N total Embryons	5,4 ± 3,3	4,0 ± 3,0	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,2 ± 1,8	0,7 ± 1,3	NS
Taux de grossesse (%)	33	50	NS
Taux d'implantation (%)	17	33	NS

Tableau 22 : Résultats selon la consommation de drogues

Les résultats relatifs à la consommation de drogues sont illustrés dans le Tableau 22. Nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la consommation de drogue sur les résultats des tentatives.

	Eau de boisson			
	Robinet	Minérale	Mixte	Stats
Effectifs	185	98	109	392
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,6 ± 4,4	9,4 ± 3,9	9,9 ± 4,2	NS
Dose totale FSH (ui)	2232 ± 1043 ^a	2208 ± 968	1981 ± 804 ^a	^a p < 0,05
Réponse ovarienne	0,063 ± 0,042	0,060 ± 0,039	0,069 ± 0,042	NS
Taux fécondation (%)	65 ± 27 ^a	67 ± 24	73 ± 20 ^a	^a p < 0,01
Embryon score 3-4 (%)	36 ± 33	41 ± 36	42 ± 32	NS
N total Embryons	5,2 ± 3,5	5,2 ± 3,3	5,8 ± 3,0	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8	1,7 ± 0,9	1,8 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,8	1,0 ± 1,6	1,4 ± 1,9	NS
Taux de grossesse (%)	30	32	39	NS
Taux d'implantation (%)	16	16	20	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,4 ± 3,8	33,5 ± 4,2	33,8 ± 3,8	NS
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 3,3	22,5 ± 3,1	22,3 ± 3,0	NS
Tabac (%)				
Actuel	16,3	19,4	12,8	NS
Ancien	27,7	25,5	26,6	NS
Jamais	56,0	57,1	60,6	NS
Infertilité (%)				
Féminine	29,2	30,6	25,7	NS
Masculine	49,1	58,2	52,3	NS
Mixte	7,0	2,0	4,6	NS
Inexpliquée	14,6	9,2	17,4	NS

Tableau 23 : Résultats selon le type d'eau de boisson consommée

Les résultats relatifs au type d'eau de boisson consommée, sont présentés dans le Tableau 23. Les femmes consommant uniquement l'eau du robinet, avaient une dose totale de FSH supérieure et un taux de fécondation inférieur aux femmes ayant une consommation mixte d'eau de boisson. Les résultats concernant les facteurs de confusion n'étaient pas significatifs.

	Utilisation du micro-onde				Stats
	< 1/semaine	1/semaine	Plusieurs/semaine	Tous les jours	
Effectifs	50	49	149	144	392
Résultats de la FIV					
N ovocytes	9,2 ± 3,8	9,5 ± 3,8	10,0 ± 4,6	9,4 ± 4,0	NS
Dose totale FSH (ui)	2210 ± 928	2121 ± 918	2140 ± 977	2164 ± 995	NS
Réponse ovarienne	0,057 ± 0,032	0,065 ± 0,043	0,067 ± 0,042	0,063 ± 0,043	NS
Taux fécondation (%)	71 ± 23	70 ± 22	68 ± 24	66 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	41 ± 33	40 ± 34,	37 ± 33	41 ± 32	NS
N total Embryons	5,3 ± 2,8	5,1 ± 2,6	5,7 ± 3,7	5,1 ± 3,3	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,8	1,8 ± 0,9	NS
N Embryons congelés	1,4 ± 2,0	1,1 ± 1,6	1,1 ± 1,9	1,1 ± 1,7	NS
Taux de grossesse (%)	28	29	35	34	NS
Taux d'implantation (%)	13	10	18	19	NS

Tableau 24 : Résultats selon la fréquence d'utilisation du micro-onde

Les résultats relatifs à la fréquence d'utilisation du micro-onde sont décrits dans le Tableau 24. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et la fréquence d'utilisation du micro-onde.

	Consommation d'aliments en conserve			
	Moins 1/semaine	1/semaine	Plusieurs fois/semaine	Stats
Effectifs	149	116	125	390
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,5 ± 3,9	10,2 ± 4,2	9,2 ± 4,4	NS
Dose totale FSH (ui)	2236 ± 1023	2167 ± 945	2055 ± 923	NS
Réponse ovarienne	0,061 ± 0,042	0,067 ± 0,040	0,065 ± 0,042	NS
Taux fécondation (%)	71 ± 21 ^a	67 ± 25	65 ± 27 ^a	^a p < 0,05
Embryon score 3-4 (%)	42 ± 33	39 ± 33	36 ± 33	NS
N total Embryons	5,5 ± 3,0	5,6 ± 3,3	5,0 ± 3,6	NS
N Embryons transférés	1,9 ± 0,9 ^a	1,8 ± 0,9 ^b	1,6 ± 0,7 ^{a,b}	^a p < 0,01 ^b p < 0,05
N Embryons congelés	1,2 ± 1,8	1,3 ± 2,1	0,9 ± 1,5	NS
Taux de grossesse (%)	32	30	36	NS
Taux d'implantation (%)	17	14	19	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,8 ± 3,8 ^a	34,0 ± 3,9 ^b	32,6 ± 3,9 ^{a,b}	^{a,b} p < 0,05
IMC (kg/m ²)	22,3 ± 3,0	22,5 ± 3,4	22,7 ± 3,2	NS
Tabac (%)				
Actuel	14,1	12,1	22,6	NS
Ancien	24,8	25,9	29,0	NS
Jamais	61,0	62	48	NS
Infertilité (%)				
Féminine	29,5	21,6	34,4	NS
Masculine	53,7	59,5	43,2	NS
Mixte	2,7	3,4	9,6	NS
Inexpliquée	14,1	15,5	12,8	NS

Tableau 25 : Résultats selon la consommation d'aliments en conserve

Les résultats relatifs à la consommation d'aliments en conserve sont décrits dans le Tableau 25. Les taux de fécondation étaient significativement plus faibles chez les femmes qui consommaient des aliments en conserve plusieurs fois par semaine, comparées à celles qui en consommaient moins d'une fois par semaine.

De plus, le nombre d'embryons transférés était inférieur chez les femmes qui consommaient plusieurs fois par semaine des aliments en conserve, comparées à celles qui en consommaient 1 fois ou moins d'une fois par semaine.

Les femmes qui consommaient des aliments en conserve plusieurs fois par semaine, étaient plus jeunes que celles qui en consommaient 1 fois ou moins d'une fois par semaine.

	Consommation d'aliments en barquette			
	Moins 1/semaine	1/semaine	Plusieurs fois/semaine	Stats
Effectifs	141	98	149	388
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,7 ± 4,3	9,7 ± 4,1	9,6 ± 4,1	NS
Dose totale FSH (ui)	2241 ± 930	2153 ± 1031	2079 ± 959	NS
Réponse ovarienne	0,063 ± 0,043	0,054 ± 0,042	0,066 ± 0,039	NS
Taux fécondation (%)	68 ± 24	70 ± 23	66 ± 26	NS
Embryon score 3-4 (%)	37 ± 34	43 ± 33	39 ± 33	NS
N total Embryons	5,5 ± 3,5	5,4 ± 3,1	5,3 ± 3,3	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,6 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,6	1,3 ± 2,0	1,2 ± 1,8	NS
Taux de grossesse (%)	35	29	34	NS
Taux d'implantation (%)	17	16	18	NS

Tableau 26 : Résultats selon la consommation d'aliments en barquette

Les résultats relatifs à la consommation d'aliments en barquette sont décrits dans le Tableau 26. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et la fréquence de consommation d'aliments en barquette.

D. EXPOSITION SELON LES LOISIRS:

	Loisirs et exposition aux pesticides			
	Jamais	<1/mois	Plusieurs fois/mois	Stats
Effectifs	321	46	25	392
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,6 ± 4,3	10,0 ± 3,8	9,5 ± 4,1	NS
Dose totale FSH (ui)	2175 ± 985	2015 ± 869	2168 ± 921	NS
Réponse ovarienne	0,063 ± 0,040	0,07 ± 0,047	0,068 ± 0,049	NS
Taux fécondation (%)	66 ± 25 ^a	77 ± 20 ^a	72 ± 21	^a p < 0,01
Embryon score 3-4 (%)	38 ± 33	48 ± 34	38 ± 31	NS
N total Embryons	5,2 ± 3,3 ^a	6,3 ± 3,3 ^a	5,4 ± 3,0	^a p < 0,05
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,9	1,8 ± 0,7	NS
N Embryons congelés	1,0 ± 1,6 ^a	2,1 ± 2,9 ^a	1,1 ± 1,8	^a p < 0,001
Taux de grossesse (%)	32	35	44	NS
Taux d'implantation (%)	17	14	13	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,6 ± 3,9	32,5 ± 3,9 ^a	34,4 ± 3,9 ^a	^a p < 0,05
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 3,2 ^a	21,7 ± 3,0 ^a	22,0 ± 3,1	^a p = 0,05
Tabac (%)				
Actuel	16,3	15,2	16,0	NS
Ancien	27,5	17,4	28,0	NS
Jamais	56,2	67,4	56,0	NS
Infertilité (%)				
Féminine	26,5	37,0	40,0	NS
Masculine	55,4	39,1	36,0	NS
Mixte	4,7	10,9	0	NS
Inexpliquée	13,4	13,0	24	NS

Tableau 27 : Résultats selon l'exposition aux pesticides au cours des loisirs

Les résultats relatifs à l'exposition aux pesticides au cours des loisirs sont présentés dans le Tableau 27. Le taux de fécondation, le nombre total d'embryons et le nombre d'embryons congelés des femmes jamais exposées aux pesticides au cours de leurs loisirs, étaient inférieurs à celles exposées moins d'une fois par mois.

Les femmes exposées moins d'une fois par mois étaient plus jeunes que celles exposées plusieurs fois par mois. L'IMC des femmes jamais exposées, tendait à être supérieur à celui des femmes exposées moins d'une fois par mois, mais ce résultat était à la limite de la significativité.

	Loisirs et exposition aux produits chimiques			
	Jamais	<1/mois	Plusieurs fois/mois	Stats
Effectifs	310	46	36	392
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,6 ± 4,2	9,8 ± 4,3	9,6 ± 4,1	NS
Dose totale FSH (ui)	2174 ± 983	1968 ± 843	2243 ± 975	NS
Réponse ovarienne	0,063 ± 0,040	0,072 ± 0,044	0,063 ± 0,045	NS
Taux fécondation (%)	67 ± 25	71 ± 23	70 ± 22	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 34	38 ± 27	44 ± 30	NS
N total Embryons	5,3 ± 3,3	5,7 ± 3,0	5,3 ± 3,6	NS
N Embryons transférés	1,7 ± 0,8	1,8 ± 1,0	1,8 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,7	1,3 ± 1,7	1,4 ± 2,7	NS
Taux de grossesse (%)	33	35	33	NS
Taux d'implantation (%)	17	16	17	NS

Tableau 28 : Résultats selon l'exposition aux produits chimiques au cours des loisirs

Les résultats relatifs à l'exposition à des produits chimiques au cours des loisirs sont énoncés dans le **Tableau 28**. Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et la fréquence d'exposition aux produits chimiques au cours des loisirs.

	Loisirs et exposition aux peintures			
	Jamais	<1/mois	Plusieurs fois/mois	Stats
Effectifs	293	64	33	390
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,4 ± 4,2	10,1 ± 3,6	10,5 ± 4,9	NS
Dose totale FSH (ui)	2210 ± 987 ^a	1923 ± 852 ^a	2072 ± 948	^a p < 0,05
Réponse ovarienne	0,061 ± 0,040 ^a	0,074 ± 0,043 ^a	0,073 ± 0,047	^a p < 0,05
Taux fécondation (%)	67 ± 25	69 ± 24	72 ± 21	NS
Embryon score 3-4 (%)	40 ± 34	39 ± 33	32 ± 30	NS
N total Embryons	5,2 ± 3,3	5,9 ± 3,1	5,8 ± 3,3	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,8	1,7 ± 1,0	1,8 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,7 ^a	1,6 ± 2,2 ^a	0,8 ± 1,4	^a p < 0,05
Taux de grossesse (%)	33	35	33	NS
Taux d'implantation (%)	18	13	14	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,7 ± 3,9	32,7 ± 3,9	33,2 ± 3,5	NS
IMC (kg/m ²)	22,7 ± 3,2	22,1 ± 3,3	22,7 ± 2,9	NS
Tabac (%)				
Actuel	15,7	20,6	12,1	NS
Ancien	28,7	19,0	21,2	NS
Jamais	55,6	60,3	66,6	NS
Infertilité (%)				
Féminine	31,1	18,8	24,2	NS
Masculine	49,1	62,5	60,6	NS
Mixte	4,4	6,3	9,1	NS
Inexpliquée	15,4	12,5	6,1	NS

Tableau 29 : Résultats selon l'exposition aux peintures au cours des loisirs

Les résultats relatifs à l'exposition aux peintures au cours des loisirs sont présentés dans le Tableau 29. Les femmes qui n'étaient jamais exposées à la peinture au cours de leur loisir, avaient des doses de FSH supérieures, un score de réponse ovarienne et un nombre d'embryons congelés inférieurs, aux femmes qui étaient exposées aux peintures moins d'une fois par mois. Les résultats des facteurs confondants n'étaient pas significatifs.

	Loisirs et exposition aux nettoyeurs			
	Jamais	<1/mois	Plusieurs fois/mois	Stats
Effectifs	209	27	154	390
Résultats de la FIV				
N ovocytes	9,5 ± 4,4	9,3 ± 3,6	9,8 ± 4,0	NS
Dose totale FSH (ui)	2264 ± 1008 ^a	1958 ± 966	2052 ± 900 ^a	^a p < 0,05
Réponse ovarienne	0,060 ± 0,039	0,065 ± 0,039	0,068 ± 0,043	NS
Taux fécondation (%)	66 ± 25	65 ± 23	70 ± 24	NS
Embryon score 3-4 (%)	39 ± 34	37 ± 34	40 ± 32	NS
N total Embryons	5,3 ± 3,4	4,9 ± 2,7	5,5 ± 3,2	NS
N Embryons transférés	1,8 ± 0,9	1,9 ± 1,1	1,8 ± 0,8	NS
N Embryons congelés	1,1 ± 1,7	1,1 ± 1,8	1,2 ± 2,0	NS
Taux de grossesse (%)	29	26	39	NS
Taux d'implantation (%)	15	10	21	NS
Facteurs de confusion				
Age moyen	33,6 ± 3,8	33,9 ± 4,6	33,4 ± 3,8	NS
IMC (kg/m ²)	22,8 ± 3,4	22,4 ± 3,2	22,3 ± 2,9	NS
Tabac (%)				
Actuel	15,8	7,7	15,7	NS
Ancien	30,6	19,2	22,1	NS
Jamais	53,6	73,1	59,7	NS
Infertilité (%)				
Féminine	28,7	7,4	32,5	NS
Masculine	53,1	66,7	48,1	NS
Mixte	4,3	7,4	5,8	NS
Inexpliquée	13,9	18,5	13,6	NS

Tableau 30 : Résultats selon l'exposition aux nettoyeurs au cours des loisirs

Les résultats relatifs à l'exposition aux nettoyeurs au cours des loisirs sont présentés dans le Tableau 30. Les femmes qui n'étaient jamais exposées aux nettoyeurs, avaient des doses de FSH supérieure aux femmes, qui étaient exposées plusieurs fois par mois aux nettoyeurs. Les résultats des facteurs confondants n'étaient pas significatifs.

Partie IV - Discussion

Nous avons souhaité évaluer de façon généraliste la poly-exposition aux toxiques environnementaux des partenaires féminins pris en charge en FIV, et évaluer l'impact potentiel sur les résultats des tentatives.

Les différences d'expositions aux toxiques ont pu être estimées par la réponse au questionnaire, traçant l'exposition des femmes dans son ensemble, du lieu de résidence, à la profession, aux loisirs et aux habitudes de vie.

Nous avons pu relever des associations entre certaines situations favorisant une exposition à un toxique et une influence négative sur les résultats des tentatives de FIV ou FIV-ICSI.

A. DISCUSSION DES RESULTATS :

• Selon l'étiologie de l'infertilité :

Le nombre d'ovocytes ponctionnés et le score de réponse ovarienne étaient significativement diminués pour les infertilités d'origine féminines, comparées aux infertilités masculines et inexplicées. Ces résultats semblaient cohérents puisque les fonctions de reproduction féminines étaient altérées et à l'origine d'une infertilité au sein du couple. Ce type de réponse est notamment caractéristique des patientes en insuffisance ovarienne prématurée.

1) Exposition selon le milieu de vie:

• Selon le lieu de vie:

Les femmes vivant à la campagne, ou en périphérie avaient une meilleure réponse ovarienne que les femmes vivant en ville. Il existait un facteur de confusion probant puisqu'elles étaient plus jeunes que les femmes vivant en ville. Cet élément pourrait expliquer à lui seul, la différence observée. Toutefois, Teil et al, et La Rocca et al, avaient mesuré dans l'air et les organismes, des quantités de PE, plus importantes en milieu urbain qu'en milieu rural (La Rocca et al. 2015; Teil et al. 2016). On ne peut donc pas éliminer l'hypothèse que les femmes vivant en ville, seraient soumises à une exposition à des PE supérieure à celles vivant à la campagne, probablement à cause d'une plus grande circulation automobile et industrialisation. Cela pourrait concourir en partie, à l'effet néfaste de l'environnement urbain sur les résultats de la FIV, dans notre étude.

• Selon l'année de construction du logement:

Les femmes vivant dans un logement construit avant 1978, avaient une moins bonne réponse ovarienne que les femmes vivant dans un logement construit après 1978. Ce paramètre permettait d'évaluer une potentielle exposition à l'amiante, qui fut interdite à partir de 1978 (Raymond et al. 2011). Nous ne pouvons pas conclure à un effet péjoratif d'une potentielle exposition à l'amiante sur les résultats de la FIV, car les femmes étaient significativement

plus âgées. Ce facteur confondant pourrait, à lui seul, expliquer la différence de réponse ovarienne.

- **Selon la proximité du logement avec des sources potentielles de toxiques :**

On note que les femmes habitant à une distance inférieure à 1 km, avaient un pourcentage de « beaux embryons » et un nombre d'embryons congelés supérieurs, aux femmes domiciliant entre 1 et 10 km, ou à plus de 10 km d'une décharge publique. Toutefois, l'échantillon de femmes vivant à moins d'un kilomètre d'une décharge était très faible (N=9/383), ce qui ne nous permet pas d'émettre des conclusions.

Concernant la distance séparant le domicile, d'un axe routier fréquenté, on observe que les femmes vivant à plus de 10 km, avaient des taux de fécondation supérieurs, alors qu'il y existait une tendance à ce qu'elles soient plus âgées. Ce résultat est surprenant et pose la question de l'impact potentiel de l'exposition au trafic routier sur les résultats de la FIV. Dans la littérature, le dioxyde d'azote et les particules en suspension, issus principalement des gaz d'échappement et du trafic automobile, étaient associés à des effets néfastes sur les résultats des tentatives de FIV (Legro et al. 2010; Perin et al. 2010), ce qui est concordant avec nos résultats.

Les taux d'implantation des femmes vivant à plus de 10 km d'un stade ou d'un golf, étaient significativement supérieurs aux femmes vivant à moins d'un km de ces structures. Sachant que les stades et golf sont abondamment arrosés de pesticides, il est légitime de se poser la question de l'impact négatif joué par ces substances lorsque l'on habite à proximité. Des études menées sur des couples pris en charge en FIV, avaient mis en évidence une relation entre exposition à des pesticides, avec des échecs d'implantation (Mahalingaiah et al. 2012), et des diminutions des taux de fécondation (Tielemans et al. 1999; Younglai et al. 2002).

- **Selon les infrastructures:**

Les femmes qui se chauffaient exclusivement au bois avaient une meilleure réponse ovarienne et un nombre total d'embryons supérieurs, aux femmes ne se chauffant jamais au bois. Ce résultat est discordant avec les données issues de la littérature, puisque la combustion du bois favorise l'émission de particules en suspension, dont les PAH, et l'exposition à ces substances semblaient impacter négativement les résultats des tentatives (Legro et al. 2010). Pour expliquer ces résultats, rappelons que les femmes, au chauffage au bois exclusif, vivaient significativement plus à la campagne que les femmes ne se chauffant jamais au bois. Même si dans l'analyse des facteurs confondants, il ne semblait pas y avoir une différence significative d'âge, nous avons décrit ci-dessus que les femmes vivant à la campagne étaient significativement plus jeunes.

Les femmes n'utilisant pas de climatiseurs avaient significativement plus d'embryons transférés et moins d'embryons congelés, que celles qui en utilisaient. Ces résultats, sont quant à eux, difficiles à interpréter et nous n'avons pas retrouvé d'études antérieures sur le sujet. Nous avons étudié cet item, car il était présent dans le questionnaire de référence

évaluant les expositions aux toxiques environnementaux, mais nous n'avons pas su établir une quelconque relation entre une exposition à un ou des toxiques et l'utilisation d'un climatiseur.

Nous n'avons pas mis en évidence de différence sur les résultats de la FIV concernant l'utilisation d'anti-puces et d'anti-tiques, ainsi que les distances séparant le domicile d'une usine, ou de champs.

2) Exposition professionnelle:

● Selon la profession :

Les femmes agents d'entretien avaient significativement une moins bonne réponse ovarienne, des taux de fécondation et un nombre total d'embryons inférieurs, comparés à d'autres professions. Nous avons été particulièrement interpellés par ce résultat, d'autant plus que ces patientes étaient plus jeunes que les femmes travaillant dans le domaine de la bureautique par exemple. L'IMC de ces femmes étaient certes significativement supérieur, comparé à certaines professions, à la limite du surpoids mais cela ne nous semble pas être un élément suffisant pour expliquer à lui seul une telle différence dans les résultats. Ce métier expose à un usage répété à de multiples substances, dont nous nous posons la question du potentiel effet toxique sur les fonctions de reproduction. Dans la littérature, nous avons relevé deux articles issus des données animales suggérant que l'exposition à un dérivé alkylant, l'ammonium quaternaire, utilisé fréquemment comme désinfectant, était associée à une altération des fonctions de reproduction de la souris, avec notamment une réduction de la fertilité et de la fécondité (Melin et al. 2014, 2016).

● Selon l'exposition professionnelle aux pesticides :

Les femmes non exposées aux pesticides avaient un nombre d'embryons transférés inférieurs aux femmes exposées moins d'une fois par mois. On peut expliquer ce résultat par le fait qu'elles étaient significativement plus jeunes et qu'il est habituel de transférer un faible nombre d'embryons aux patientes jeunes, pour limiter le risque de grossesses multiples. De plus, l'effectif de femmes exposées professionnellement aux pesticides était très faible (14/388), ce qui ne permet pas d'émettre quelconques conclusions.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant les autres expositions professionnelles aux produits chimiques, aux peintures, aux radiations et aux produits nettoyants, avec les résultats de la FIV.

3) Exposition selon le style de vie:

● Selon le tabagisme :

La réponse ovarienne était significativement plus faible chez les femmes qui avaient une consommation tabagique ancienne comparée aux femmes qui n'avaient jamais fumé, mais

elles avaient un IMC significativement supérieur, ce qui peut expliquer en partie les résultats obtenus.

De plus, les taux de fécondation et le nombre total d'embryons étaient inférieurs chez les femmes qui avaient une consommation tabagique actuelle comparée à celle qui n'avaient jamais fumé. Ces résultats sont concordants avec les données de la littérature concernant l'impact négatif d'un tabagisme actif sur les résultats de la FIV (Feichtinger et al. 1997; Augood et al. 1998; Neal et al. 2005; Younglai et al. 2005; Waylen et al. 2009; ESHRE Task Force on Ethics and Law, including et al. 2010; Firms et al. 2015) .

- **Selon la consommation en alcool :**

Les femmes qui consommaient plusieurs fois par semaine de l'alcool, avaient une moindre réponse ovarienne, que les femmes ne consommant jamais de l'alcool ou à une fréquence de 2/4 fois par mois.

Nous ne pouvons pas conclure que ces résultats négatifs étaient uniquement en lien avec une consommation régulière d'alcool, puisque ces femmes étaient significativement plus âgées et qu'elles avaient tendance à une consommation tabagique supérieure. Toutefois, l'association entre une consommation tabagique et alcoolique ne paraît pas être favorable aux résultats des tentatives de FIV.

Dans la littérature, l'effet de l'alcool sur les résultats de la FIV reste incertain, mais semble avoir un impact négatif, ce qui est concordant avec nos résultats (Klonoff-Cohen 2005; Rossi et al. 2011).

- **Selon la consommation de drogue :**

Nous n'avons pas mis en évidence d'effet de la consommation de drogue sur les résultats des tentatives. Les données recueillies sont difficilement interprétables, du fait du faible effectif de consommatrice de drogues dans l'échantillon (N= 8/ 391).

- **Selon le type d'eau de boisson :**

Les femmes consommant uniquement l'eau du robinet avaient une dose totale de FSH supérieure et un taux de fécondation inférieur, aux femmes ayant une consommation mixte d'eau de boisson, sans facteur de confusion significatif. Ces résultats sont difficiles à interpréter. Dans la littérature, il est précisé qu'à la fois l'eau courante et l'eau minérale dans les bouteilles en plastique, sont susceptibles d'être contaminées par des substances agissant comme des PE (Knox et al. 2011; Wagner et Oehlmann 2011).

- **Selon la fréquence d'utilisation du micro-onde :**

Nous n'avons pas mis en évidence de différence significative entre les résultats de la FIV et la fréquence d'utilisation du micro-onde. Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé d'études étudiant ce paramètre. Les seuls éléments décrits, étaient qu'une exposition répétée des contenants alimentaires en plastique, à la chaleur, pouvait favoriser la présence de phtalates et BPA dans les aliments et les boissons (Marques-Pinto et Carvalho 2013). Ces substances semblaient avoir une influence négative sur les résultats des tentatives de FIV (Mok-Lin et al. 2010; Machtiger et Orvieto 2014; Patel et al. 2015; Hauser et al. 2016).

● **Selon la consommation d'aliments en conserve :**

Le nombre d'embryons transférés était inférieur chez les femmes qui consommaient plusieurs fois par semaine des aliments en conserve comparées aux autres. Cela peut s'expliquer par le fait qu'elles étaient plus jeunes, et comme nous l'avons déjà expliqué, cela fait partie des pratiques de bonnes conduites en AMP. Par contre, il est surprenant que le taux de fécondation, soit inférieur chez les femmes consommant plusieurs fois par semaine des conserves, alors qu'elles étaient plus jeunes. Nous pouvons nous poser la question de l'impact de la consommation fréquente d'aliments en conserve, pouvant contenir du BPA, sur le taux de fécondation (Marques-Pinto et Carvalho 2013; Machtinger et Orvieto 2014).

● **Selon la consommation d'aliments en barquette :**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les résultats de la FIV et la fréquence de consommation d'aliments en barquette. Les données de la littérature indiquent que la contamination des aliments par le BPA ou phtalate, semble surtout être attribuée au chauffage des aliments dans des contenants en plastique (Marques-Pinto et Carvalho 2013).

4) Exposition selon les loisirs:

● **Selon l'exposition aux pesticides :**

Les mauvais résultats en terme de taux de fécondation, de nombre total d'embryons et de nombre d'embryons congelés des femmes non exposées aux pesticides au cours de leurs loisirs, pouvait s'expliquer par le fait qu'il existait une tendance à ce qu'elles aient un IMC supérieur.

● **Selon l'exposition aux produits chimiques :**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les résultats de la FIV.

● **Selon l'exposition aux peintures:**

Les femmes qui n'étaient jamais exposées à la peinture au cours de leur loisir, avaient des doses de FSH supérieures, un score de réponse ovarienne et un nombre d'embryons congelés inférieurs aux femmes qui étaient exposées aux peintures moins d'une fois par mois. Ces résultats ne sont pas expliqués par les facteurs confondants, et n'ont jamais été décrits dans la littérature.

● **Selon l'exposition aux produits nettoyants :**

Les femmes qui n'étaient jamais exposées aux nettoyants, avaient des doses de FSH supérieure aux femmes, qui étaient exposées plusieurs fois par mois aux nettoyants. Les résultats des facteurs confondants n'étaient pas significatifs.

Concernant l'exposition à des substances potentielles reprotoxiques, au cours des loisirs, les résultats des tentatives de FIV étaient surprenants et non attendus. Nous n'avons pas retrouvé d'articles scientifiques spécifiques sur l'exposition lors des occupations récréatives, mais ces résultats sont discordants par rapport aux études sur l'exposition aux pesticides, aux peintures,

aux produits chimiques et aux produits nettoyants (Younglai et al. 2002, 2005; Mahalingaiah et al. 2012), (Garlantézec, 2012) . Nous pouvons nous poser la question de la pertinence de la question posée et des choix de réponse. Il est possible que les effectifs soient trop faibles, ou bien que la fréquence d'exposition était insuffisante pour induire des effets.

B. FORCES ET LIMITES DE L'ETUDE :

1) Forces de l'étude :

Cette étude a l'avantage d'être prospective, et d'avoir été menée sur une période de 2 ans. Au total, elle a permis d'étudier les données de 393 patientes prises en charge en FIV dans le centre de médecine de la reproduction du CHU de Toulouse, ce qui constitue un effectif non négligeable.

La volonté d'évaluer de manière globale, les poly-expositions potentielles à l'aide d'un questionnaire, en font une étude originale, qui répond aux priorités fixées par l'ABM et l'INSERM (Rapport de l'INSERM, 2013, lien internet). En effet, à ce jour de nombreuses études ont publié des analyses ciblant un groupe de toxique en particulier, mais nous n'avons pas retrouvé dans la littérature un tel schéma d'étude, prenant en compte les expositions poly-factorielles d'un même individu.

Ensuite, une des forces de cette étude est la méthode d'évaluation par questionnaire, qui est une méthode simple, non invasive et peu coûteuse. L'avantage de mener cette évaluation chez les couples pris en charge en AMP est, à la fois, la possibilité de cibler précisément la période de conception, d'avoir accès aux différents critères de fertilité du couple, et de disposer des résultats sur les différentes étapes de réponse ovarienne, de fécondation, et d'implantation.

Cette étude a pour finalité, un réel intérêt pratique : limiter l'exposition aux facteurs potentiellement nuisibles aux résultats des tentatives de FIV.

En analysant les données de la littérature, nous avons observé que l'étape préliminaire et indispensable dans la gestion des risques d'exposition à des toxiques, est la phase d'identification et d'évaluation de l'exposition. En effet, la mise en évidence d'un danger potentiel constitue la première action d'une prévention primaire, afin de cibler secondairement les interventions à mettre en œuvre pour limiter l'exposition à ces substances (Hauser et Sokol 2008). Dans cette étude, le questionnaire assure cette fonction d'étape préliminaire, essentielle, et permet la détection des situations à risque d'exposition à des facteurs environnementaux. La deuxième étape de prévention primaire, est d'informer les individus des risques potentiels de cette exposition, et enfin, déclencher des moyens pour réduire l'exposition, et atténuer les effets négatifs sur les résultats en AMP. En agissant sur l'exposition pré-conceptionnelle, cela permet également de limiter les modifications épigénétiques, qui peuvent induire des anomalies de reproduction dans les générations ultérieures.

Enfin, cette étude a un autre intérêt pratique. Il apparaît indispensable de connaître les habitudes de vie des couples et évaluer les potentielles expositions à des toxiques

environnementaux en cas de désir de grossesse. Ceci est encore plus nécessaire avant de débiter un traitement en AMP. Les traitements ne sont pas dénués de risques pour les patientes. Il paraît donc indiscutable de s'interroger sur la balance bénéfiques/risques, qui peut être déséquilibrée par l'exposition à certains facteurs environnementaux (The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee 2013). L'exemple typique est celui du tabagisme des couples infertiles, qui réduit drastiquement les chances de succès de la FIV. Dans leur étude, Klonoff-Cohen et al, ont chiffré chez les couples infertiles fumeurs, 2,4 fois plus de risque de ne pas avoir de grossesse, et 3,8 fois plus de risque de ne pas avoir de naissance vivante. Ce dernier risque était même augmenté à 4,5 fois chez les fumeurs de longue durée (Klonoff-Cohen et al. 2001).

Quand on sait qu'il existe un nombre limité de tentatives par couple, on a donc tout intérêt à réunir toutes les conditions favorables avant de débiter les traitements, pour optimiser les chances de succès.

2) Limites de l'étude :

Nous sommes conscients que cette étude contient de nombreux biais, qui rendent l'interprétation des résultats, limitée.

● **Liées au schéma de l'étude :**

Tout d'abord, l'évaluation par questionnaire, est affiliée d'une part, à des biais de déclaration potentiels et d'autre part à des biais de classement. Les réponses aux questionnaires permettent de supposer une exposition, mais ne sont en rien une valeur objective, comme pourrait l'être des dosages toxicologiques dans les liquides biologiques.

Concernant l'analyse des résultats, nous avons évalué les facteurs confondants qui nous ont paru essentiels, mais nous n'avons pas pu être exhaustifs. Par exemple, nous n'avons pas intégré les expositions aux toxiques environnementaux du partenaire masculin, ni les paramètres de fertilité initiaux (bilan de réserve ovarienne, spermogramme...) qui pourtant influencent les résultats des tentatives.

Ensuite, nous n'avons pas pu explorer les effets des expositions aux toxiques sur les taux de naissances vivantes, par manque de recul sur les dernières issues de grossesse. Ceci est regrettable car c'est un des éléments les plus pertinents pour juger des résultats de la FIV.

● **Liées à l'effectif :**

Pour étudier l'effet des toxiques environnementaux, l'effectif était probablement insuffisant. Nous avons pu mettre en évidence certaines différences statistiques sur des paramètres tels que la réponse ovarienne, le nombre d'embryons obtenus, mais il a été extrêmement rare de retrouver ces effets sur les taux d'implantation ou de fécondation.

● **Liées au sujet de recherche :**

Le sujet des toxiques environnementaux est extrêmement complexe à traiter, et les études, associées à de nombreuses difficultés méthodologiques.

Tout d'abord, les recherches et données sur le sujet sont rares et assorties d'incertitudes et de doutes. Les données animales et toxicologiques, peuvent orienter sur quelques pistes mais ne sont pas extrapolables à l'Homme.

L'évaluation des effets des toxiques environnementaux est un véritable défi, vu qu'il n'y a pas de règles établies entre l'exposition à un toxique environnemental et son effet sur l'organisme. Les effets sont dépendants de multiples paramètres, notamment du caractère chronique ou aigu de l'exposition, de la dose et de la période d'exposition.

Les principes toxicologiques habituels sont complètement controversés au sujet des toxiques environnementaux. En particulier, la relation effet/dose est inhabituelle, puisque une exposition à de faibles doses peut engendrer des effets sévères, parfois irréversibles et ne le serait pas avec une exposition intense et aiguë (Caserta et al. 2008). En plus, il n'existe pas de signes d'appel de toxicité car ces éléments exogènes agissent sur l'organisme à des niveaux d'exposition, qui ne donnent pas d'autres signes de toxicité.

A cela, se rajoute le fait qu'il existe plusieurs mécanismes d'actions, la perturbation endocrinienne, l'induction d'un stress oxydatif, de mécanismes épigénétiques... Une même substance peut agir via un ou plusieurs mécanismes simultanés, et différemment selon la fenêtre d'exposition où elle intervient.

La notion de poly-exposition est fondamentale et complexifie encore plus l'analyse des effets des toxiques environnementaux. Nous sommes exposés à une mixture complexe de substances présentes dans l'air, l'eau, les aliments, les matériaux... Ces substances sont susceptibles d'interagir entre elles, de se potentialiser, d'avoir des effets synergiques, antagonistes... (Marques-Pinto et Carvalho 2013).

La fenêtre d'exposition est également un élément indispensable à prendre en compte et va conditionner l'effet des facteurs environnementaux. La période de développement est une période en particulier critique, où les effets peuvent se manifester sur l'individu à court terme mais également à long terme ou même dans les générations futures (Bergman et al. 2013).

Ensuite, même si les résultats en FIV ne sont pas modifiés au sein du couple, cela ne signifie pas qu'il n'y a pas eu des modifications épigénétiques qui s'exprimeront dans les générations descendantes. Certains effets sont difficilement évaluables.

Enfin, il est indispensable de tenir compte de l'individu dans sa globalité, de ses antécédents médicaux, de son indice de masse corporelle, il s'agit d'un réel phénomène multidimensionnel, qui va préciser la vulnérabilité individuelle face aux toxiques environnementaux. Cette susceptibilité individuelle est également déterminée en partie par un polymorphisme génétique dans le métabolisme des hormones et de leurs récepteurs (Caserta et al. 2011).

• Liées à la technique d'AMP :

Une revue pose la question de la possibilité que certaines anomalies reproductives résultant de l'exposition aux toxiques environnementaux, puissent être propagées de façon transgénérationnelles par une prise en charge en AMP (Price et al. 2007). En effet, par des techniques de FIV et/ou ICSI, on dépasserait la sélection naturelle et permettraient une fertilité à des couples qui spontanément n'y aurait pas accès. Pour illustrer cette hypothèse, une étude a documenté un risque augmenté d'hypospadias après techniques d'ICSI, comparé à des conceptions par FIV (Kallen et al. 2009). Les techniques de FIV ou ICSI pourraient contribuer à des troubles de l'empreinte génomique via deux mécanismes. Le premier est lié à l'exposition de l'ovocyte et l'embryon à des facteurs exogènes dans les milieux de culture, pouvant conduire à des changements de l'empreinte génomique. Le second mécanisme est indirect. La FIV permettrait la fécondation avec un spermatozoïde contenant des défauts de l'empreinte génomique. Ces processus pourraient potentiellement conduire à des effets transgénérationnels (Price et al. 2007).

A noter, que les résultats mis en évidence ne sont pas généralisables à l'ensemble de la population, étant donné que nous avons étudié spécifiquement une population infertile.

C. PRISE EN CHARGE DES COUPLES

Les connaissances disponibles sur les toxiques environnementaux et la reproduction, ne sont pas dénuées d'incertitudes et de lacunes, mais elles devraient être considérées comme un motif suffisant, pour prendre des mesures de précaution contre l'exposition excessive à ces facteurs (The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee 2013). Ces mesures doivent être menées précocement, en pré-conceptionnel, pour limiter l'exposition prénatale, qui est une fenêtre d'exposition critique.

Comme vu précédemment, la première étape de prévention consiste à une évaluation des expositions potentielles. Elle est indispensable pour orienter les stratégies de prévention primaire.

La deuxième étape est celle de l'information des couples, sur les effets suspectés de certaines substances sur la reproduction et les résultats des tentatives d'AMP. Elle est à elle seule, le premier moyen d'intervention, les couples sont ensuite libres de choisir leur orientation et leur choix de vie. Depuis octobre 2013, le collège américain de gynécologie et obstétrique et la société américaine de médecine de la reproduction, se sont particulièrement engagés pour la prévention des effets de l'environnement sur la reproduction (The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee 2013). Ils ont élaboré un programme spécifique pour encadrer les pratiques professionnelles dans ce domaine. En mettant à disposition des ressources et outils (questionnaires d'évaluation, brochures, liens internet..) aux professionnels de santé, ils facilitent l'éducation des couples (Clinical practice resources, lien internet).

Enfin, d'autres mesures préventives peuvent être mises en route dans les différents domaines d'exposition :

● **A l'échelle collective :**

Les autorités ont banni ou restreint sévèrement les substances reprotoxiques de catégorie 1 et 2, notamment de nombreux polluants organiques persistants tels que le DDT, certaines dioxines, furanes ou PCB ... De même, en France, depuis juillet 2010, l'utilisation de biberons contenant du BPA, est interdite, et depuis janvier 2014, la fabrication et la commercialisation de tout conditionnement en contact avec des aliments contenant du BPA, est interdite.

Dans le domaine professionnel, il existe également des mesures collectives de protection des travailleurs aux substances toxiques (système de ventilation, dosimétrie ...). La médecine du travail veille au respect de ces protections et assure une surveillance médicale renforcée (SMR) pour les professionnels à risque.

● **A l'échelle individuelle :**

Il est recommandé d'avoir une bonne hygiène de vie avec une activité physique régulière, une alimentation équilibrée, riche en fruit et légumes. La consommation de tabac, d'alcool et de drogues sont à proscrire (The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee 2013; Firms et al. 2015; Meldrum et al. 2016).

Ensuite certaines recommandations simples, permettent de limiter l'exposition à certaines substances. Par exemple, afin de limiter l'exposition au BPA, il est recommandé de minimiser l'ingestion d'aliments en conserve, et d'éviter le chauffage des aliments dans des contenants en plastique.

Concernant les phtalates, Chen et al, ont développé des stratégies pour réduire leur exposition, associant : le lavage des mains, l'absence d'utilisation de récipients en plastique, de réchauffage au micro-onde, la non consommation de nourriture/boisson emballées dans du plastique et enfin la réduction de l'utilisation des produits cosmétiques. Les concentrations urinaires en phtalates étaient significativement inférieures après ces interventions menées pendant 1 semaine d'étude. Les mesures les plus efficaces étaient le lavage des mains, et le fait de ne pas boire de boissons provenant de bouteilles en plastique (Chen et al. 2015).

Enfin, la manipulation de substances à potentiels toxiques (pesticides, insecticides, produits ménagers..) dans le monde professionnel ou domestique, doit être assortie de mesures de protection de contact par gant et blouse, et parfois d'inhalation en utilisant des masques.

Ces mesures préventives fonctionnent, nous pouvons citer l'exemple des pesticides. Ils sont largement utilisés dans l'agriculture moderne, et il semble impossible d'éliminer leur utilisation dans un avenir proche. Toutefois, les études ont montré que l'impact sur les fonctions de reproduction, était moindre chez les travailleurs bien protégés (Ashiru et Odusanya 2009). Un équipement protecteur est indispensable et doit être la priorité des professionnels de santé.

D. PERSPECTIVES ET ENJEUX

Le domaine des toxiques environnementaux et de la reproduction justifie la plus grande attention, et crée un véritable enjeu de santé publique. En effet, les données récentes de la littérature suggèrent un potentiel impact négatif des toxiques environnementaux sur les fonctions de reproduction des Hommes et des générations à venir.

En parallèle, se dresse également un véritable enjeu économique. Une étude récente a évalué les coûts estimés d'une exposition aux toxiques environnementaux et en particulier à des PE ayant la plus forte probabilité de causalité, à des centaines de milliers d'euros par an (Trasande et al. 2016).

Les connaissances actuelles sur l'impact des toxiques environnementaux sur les résultats en AMP, sont limitées par les nombreuses difficultés méthodologiques, et le faible nombre d'équipes travaillant sur cette problématique. Ces derniers éléments rendent les conclusions incertaines.

Il semble indispensable que des connaissances rigoureuses doivent être apportées aussi bien en ce qui concerne les aspects mécanistiques fondamentaux, cliniques et épidémiologiques.

Pour faire progresser les connaissances dans ce domaine et établir un lien entre l'exposition aux toxiques environnementaux et les résultats en AMP, il serait favorable de mener des études scientifiques répondant à plusieurs critères.

Tout d'abord, il semble nécessaire de disposer d'un effectif très important afin de pouvoir prendre en compte les multi-expositions.

Ensuite, il serait intéressant d'étudier des cohortes, avec une évaluation des expositions pré-conceptionnelles et le suivi de leur impact potentiel sur la fertilité à l'âge adulte de la descendance. Pour aller plus loin et rechercher des effets transgénérationnels, il faudrait même suivre les cohortes sur plusieurs générations.

Enfin, il paraît judicieux d'avoir recours à des dosages biologiques, pour quantifier de façon la plus objective possible, l'exposition aux toxiques environnementaux.

A notre échelle, nous avons le projet de réaliser à court terme, l'analyse des résultats des partenaires masculins suivant le même schéma que cette étude. Ensuite, nous étudierons les résultats des couples selon l'exposition aux toxiques des parents des couples, 6 mois avant la conception, pour évaluer le lien avec l'infertilité des enfants.

Enfin, nous avons constitué le projet de réaliser une étude prospective multicentrique, sur des couples pris en charge en AMP. Nous évaluerons les expositions aux toxiques environnementaux sur la base d'un questionnaire, puis nous doserons dans les fluides biologiques (sang, urine, liquide folliculaire et plasma séminal) les toxiques potentiels révélés par le questionnaire. Nous analyserons ensuite le lien entre les taux de concentrations et les résultats de la FIV. Ce projet est actuellement en cours de recherche de financement, 11 centres en France sont favorables, et l'objectif est d'inclure 10 000 couples sur une période de 2 ans.

Conclusion

Les preuves scientifiques accumulées au cours des dernières décennies, semblent suffisamment robustes pour affirmer que l'exposition aux toxiques environnementaux, joue un rôle défavorable sur les fonctions de reproduction des Hommes et de leur descendance. L'industrialisation de notre société maximise l'utilisation de ces substances et cela pose un réel problème de santé publique.

Entre juillet 2014 et juillet 2016, nous avons mené une étude prospective au sein du service de médecine de la reproduction du CHU de Toulouse. L'objectif était d'évaluer de façon généraliste la poly-exposition aux toxiques environnementaux des femmes prises en charge en FIV ou FIV-ICSI, et d'examiner leur impact potentiel sur les résultats des tentatives. A l'aide d'un questionnaire, nous avons étudié l'exposition de ces femmes selon leur milieu de vie, leur profession, leurs loisirs et leur style de vie.

Nous avons inclus 393 femmes, avec un taux de participation à l'étude de 58,1 %. Certaines situations favorisant l'exposition à des toxiques, étaient associées à des résultats défavorables en FIV±ICSI. Les femmes vivant en milieu urbain avaient une réponse ovarienne inférieure comparée aux femmes vivant en milieu rural, ou en périphérie de ville. De plus, les femmes vivant à proximité d'un axe routier fréquenté, ou de golf et stade, avaient des résultats moins satisfaisants que les femmes vivant à distance de ces structures. Les résultats relatifs à la profession, ont mis en évidence des résultats négatifs chez les femmes agents d'entretien. Concernant les facteurs comportementaux, la consommation tabagique active était associée à un impact négatif sur les résultats de la FIV. Enfin, les femmes qui consommaient le plus fréquemment des aliments en conserve, avaient un taux de fécondation diminué.

Tous ces résultats nous amènent à conclure que l'exposition environnementale à des substances, est susceptible d'influencer les résultats des tentatives de FIV± ICSI. Ces éléments justifient la mise en place de mesures préventives pour limiter l'exposition aux toxiques environnementaux, et en particulier l'exposition prénatale, fenêtre d'exposition critique du développement.

Les professionnels de santé se doivent d'évaluer les expositions environnementales, informer les couples des risques potentiels, et leur conseiller de s'en protéger par des mesures spécifiques. L'objectif ultime de cette prévention primaire serait, à court terme, d'atténuer les effets négatifs sur les résultats des tentatives d'aide médicale à la procréation, et à long terme, d'endiguer le phénomène transgénérationnel pour protéger la fertilité des générations futures.

VU PAR LE PRESIDENT DU JURY

PROFESSEUR LOUIS BUJAN

Références bibliographiques

- Abdelouahab N, Ainmelk Y, Takser L. Polybrominated diphenyl ethers and sperm quality. *Reprod Toxicol.* mai 2011;31(4):546-50.
- Abell A, Juul S, Bonde JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health.* avr 2000;26(2):131-6.
- Afeiche MC, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, et al. Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod.* mars 2016;31(3):563-71.
- Agarwal A, Virk G, Ong C, du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. *World J Mens Health.* avr 2014;32(1):1-17.
- Anifandis G, Bounartzi T, Messini CI, Dafopoulos K, Sotiriou S, Messinis IE. The impact of cigarette smoking and alcohol consumption on sperm parameters and sperm DNA fragmentation (SDF) measured by Halosperm(®). *Arch Gynecol Obstet.* oct 2014;290(4):777-82.
- Anway MD, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Endocrinology.* juin 2006;147(6 Suppl):S43-49.
- Ashiru OA, Odusanya OO. Fertility and occupational hazards: review of the literature. *Afr J Reprod Health.* mars 2009;13(1):159-65.
- Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* juin 1998;13(6):1532-9.
- Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Jönsson BAG, Lindh CH, Giwercman A. Phthalate exposure and reproductive parameters in young men from the general Swedish population. *Environ Int.* déc 2015a;85:54-60.
- Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Lindh CH, Jönsson BAG, Giwercman A. Prenatal phthalate exposure and reproductive function in young men. *Environ Res.* avr 2015b;138:264-70.
- Balabanič D, Rupnik M, Klemenčič AK. Negative impact of endocrine-disrupting compounds on human reproductive health. *Reprod Fertil Dev.* 2011;23(3):403-16.
- Baldi F, Mantovani A. A new database for food safety: EDID (Endocrine disrupting chemicals - Diet Interaction Database). *Ann Ist Super Sanita.* 2008;44(1):57-63.
- Baste V, Moen BE, Riise T, Hollund BE, Øyen N. Infertility and spontaneous abortion among female hairdressers: the Hordaland Health Study. *J Occup Environ Med.* déc 2008;50(12):1371-7.
- Battista N, Bari M, Maccarrone M. Endocannabinoids and Reproductive Events in Health and Disease. *Handb Exp Pharmacol.* 2015;231:341-65.
- Benedict MD, Missmer SA, Vahratian A, Berry KF, Vitonis AF, Cramer DW, et al. Secondhand tobacco smoke exposure is associated with increased risk of failed implantation and reduced IVF success. *Hum Reprod.* sept 2011;26(9):2525-31.
- Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V. Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature. *Reprod Toxicol.* juin 2012;33(3):269-79.

- Bergman \AAke, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT, Jobling SK, et al. State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012: an assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme and World Health Organization. World Health Organization; 2013.
- Bloom MS, Kim D, Vom Saal FS, Taylor JA, Cheng G, Lamb JD, et al. Bisphenol A exposure reduces the estradiol response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Fertil Steril.* sept 2011;96(3):672-677.e2.
- Bloom MS, Whitcomb BW, Chen Z, Ye A, Kannan K, Buck Louis GM. Associations between urinary phthalate concentrations and semen quality parameters in a general population. *Hum Reprod.* nov 2015;30(11):2645-57.
- Boekelheide K, Darney SP, Daston GP, David RM, Luderer U, Olshan AF, et al. NTP-CERHR Expert Panel Report on the reproductive and developmental toxicity of 2-bromopropane. *Reprod Toxicol.* avr 2004;18(2):189-217.
- Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking reduces fecundity: a European multicenter study on infertility and subfecundity. The European Study Group on Infertility and Subfecundity. *Am J Epidemiol.* 15 mars 1996;143(6):578-87.
- Bonvallet N, Mandin C, Mercier F, Le Bot B, Gloennec P. Health ranking of ingested semi-volatile organic compounds in house dust: an application to France. *Indoor Air.* déc 2010;20(6):458-72.
- Buck Louis GM. Persistent environmental pollutants and couple fecundity: an overview. *Reproduction.* 2014;147(4):R97-104.
- Buck Louis GM, Peterson CM, Chen Z, Croughan M, Sundaram R, Stanford J, et al. Bisphenol A and phthalates and endometriosis: the Endometriosis: Natural History, Diagnosis and Outcomes Study. *Fertil Steril.* juill 2013;100(1):162-169-2.
- Bujan L. Menaces chimiques sur la reproduction masculine. *Médecine thérapeutique / Médecine de la reproduction, gynécologie et endocrinologie.* 1 janv 2013;15(1):64-77.
- Cai LY, Izumi S, Suzuki T, Goya K, Nakamura E, Sugiyama T, et al. Dioxins in ascites and serum of women with endometriosis: a pilot study. *Hum Reprod.* janv 2011;26(1):117-26.
- Camlin NJ, McLaughlin EA, Holt JE. Through the smoke: use of in vivo and in vitro cigarette smoking models to elucidate its effect on female fertility. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 déc 2014;281(3):266-75.
- Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 12 sept 1992;305(6854):609-13.
- Caserta D, Bordi G, Ciardo F, Marci R, La Rocca C, Tait S, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol.* mai 2013a;29(5):444-7.
- Caserta D, Bordi G, Di Segni N, D'Ambrosio A, Mallozzi M, Moscarini M. The influence of cigarette smoking on a population of infertile men and women. *Arch Gynecol Obstet.* avr 2013b;287(4):813-8.
- Caserta D, Di Segni N, Mallozzi M, Giovanale V, Mantovani A, Marci R, et al. Bisphenol A and the female reproductive tract: an overview of recent laboratory evidence and epidemiological studies. *Reprod Biol Endocrinol.* 2014;12:37.
- Caserta D, Mantovani A, Marci R, Fazi A, Ciardo F, La Rocca C, et al. Environment and women's reproductive health. *Human Reproduction Update.* 1 mai 2011;17(3):418-33.
- Caserta D, Maranghi L, Mantovani A, Marci R, Maranghi F, Moscarini M. Impact of endocrine disruptor chemicals in gynaecology. *Hum Reprod Update.* févr 2008;14(1):59-72.

- Chao H-R, Wang S-L, Lin L-Y, Lee W-J, Pöpke O. Placental transfer of polychlorinated dibenzo-p-dioxins, dibenzofurans, and biphenyls in Taiwanese mothers in relation to menstrual cycle characteristics. *Food Chem Toxicol.* févr 2007;45(2):259-65.
- Chavarro JE, Mínguez-Alarcón L, Chiu Y-H, Gaskins AJ, Souter I, Williams PL, et al. Soy Intake Modifies the Relation Between Urinary Bisphenol A Concentrations and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Assisted Reproduction. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* mars 2016;101(3):1082-90.
- Chavarro JE, Toth TL, Sadio SM, Hauser R. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum Reprod.* nov 2008;23(11):2584-90.
- Chen C-Y, Chou Y-Y, Lin S-J, Lee C-C. Developing an intervention strategy to reduce phthalate exposure in Taiwanese girls. *Sci Total Environ.* 1 juin 2015;517:125-31.
- Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, Karahalil B, Yücel C, Turk R, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2014;174:106-10.
- Cobellis L, Colacurci N, Trabucco E, Carpentiero C, Grumetto L. Measurement of bisphenol A and bisphenol B levels in human blood sera from healthy and endometriotic women. *Biomedical Chromatography.* nov 2009;23(11):1186-90.
- Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia.* mai 2015;47(4):368-79.
- Cooper AR, Moley KH. Maternal tobacco use and its preimplantation effects on fertility: more reasons to stop smoking. *Semin Reprod Med.* mars 2008;26(2):204-12.
- Cooper GS, Klebanoff MA, Promislow J, Brock JW, Longnecker MP. Polychlorinated biphenyls and menstrual cycle characteristics. *Epidemiology.* mars 2005;16(2):191-200.
- Craig ZR, Wang W, Flaws JA. Endocrine-disrupting chemicals in ovarian function: effects on steroidogenesis, metabolism and nuclear receptor signaling. *Reproduction.* nov 2011;142(5):633-46.
- Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho S, Hunt P, et al. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil Steril.* oct 2008;90(4):911-40.
- De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational Exposures Obtained by Questionnaire in Clinical Practice and Their Association With Semen Quality. *Journal of Andrology.* 1 sept 2009;30(5):566-79.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update.* févr 2011;17(1):76-95.
- Den Hond E, Schoeters G. Endocrine disrupters and human puberty. *Int J Androl.* févr 2006;29(1):264-271-290.
- 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.* janv 2016;208(Pt B):663-9.
- Dinsdale EC, Ward WE. Early exposure to soy isoflavones and effects on reproductive health: a review of human and animal studies. *Nutrients.* nov 2010;2(11):1156-87.
- Du Y-Y, Fang Y-L, Wang Y-X, Zeng Q, Guo N, Zhao H, et al. Follicular fluid and urinary concentrations of phthalate metabolites among infertile women and associations with in vitro fertilization parameters. *Reprod Toxicol.* juin 2016;61:142-50.

- EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF). Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Opinion on BPA. *EFSA Journal*. janv 2015;13(1):3978.
- Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril*. févr 2004;81(2):379-83.
- Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Ye X, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and early reproductive health outcomes among women undergoing IVF. *Hum Reprod*. déc 2012;27(12):3583-92.
- ESHRE Task Force on Ethics and Law, including, Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Shenfield F, Devroey P, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod*. mars 2010;25(3):578-83.
- European Food Safety Authority. Perfluoroalkylated substances in food: occurrence and dietary exposure: Perfluoroalkylated substances in food. *EFSA Journal*. juin 2012;10(6):2743.
- Fathi Najafi T, Latifnejad Roudsari R, Namvar F, Ghavami Ghanbarabadi V, Hadizadeh Talasaz Z, Esmaeli M. Air pollution and quality of sperm: a meta-analysis. *Iran Red Crescent Med J*. avr 2015;17(4):e26930.
- Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: a meta-analysis. *J Assist Reprod Genet*. nov 1997;14(10):596-9.
- Firms S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:134.
- Fleming LE, Levis S, LeBlanc WG, Dietz NA, Arheart KL, Wilkinson JD, et al. Earlier age at menopause, work, and tobacco smoke exposure. *Menopause*. déc 2008;15(6):1103-8.
- Freour T, Masson D, Dessolle L, Allaoua D, Dejoie T, Mirallie S, et al. Ovarian reserve and in vitro fertilization cycles outcome according to women smoking status and stimulation regimen. *Arch Gynecol Obstet*. avr 2012;285(4):1177-82.
- Freour T, Masson D, Mirallie S, Jean M, Bach K, Dejoie T, et al. Active smoking compromises IVF outcome and affects ovarian reserve. *Reprod Biomed Online*. janv 2008;16(1):96-102.
- Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl*. août 2012;33(4):515-28.
- Frutos V, González-Comadrán M, Solà I, Jacquemin B, Carreras R, Checa Vizcaíno MA. Impact of air pollution on fertility: a systematic review. *Gynecol Endocrinol*. janv 2015;31(1):7-13.
- Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. janv 2010;93(1):89-95.
- Fujimoto VY, Kim D, vom Saal FS, Lamb JD, Taylor JA, Bloom MS. Serum unconjugated bisphenol A concentrations in women may adversely influence oocyte quality during in vitro fertilization. *Fertil Steril*. avr 2011;95(5):1816-9.
- Galicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Premature ovarian failure among hairdressers. *Hum Reprod*. oct 2009;24(10):2636-41.
- Goldstone AE, Chen Z, Perry MJ, Kannan K, Louis GMB. Urinary bisphenol A and semen quality, the LIFE Study. *Reprod Toxicol*. janv 2015;51:7-13.

- Grasselli F, Baratta L, Baioni L, Bussolati S, Ramoni R, Grolli S, et al. Bisphenol A disrupts granulosa cell function. *Domest Anim Endocrinol*. juill 2010;39(1):34-9.
- Gregoraszczyk EL, Ptak A. Endocrine-Disrupting Chemicals: Some Actions of POPs on Female Reproduction. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:828532.
- Grindler NM, Allsworth JE, Macones GA, Kannan K, Roehl KA, Cooper AR. Persistent organic pollutants and early menopause in U.S. women. *PLoS ONE*. 2015;10(1):e0116057.
- Hanna CW, Bloom MS, Robinson WP, Kim D, Parsons PJ, vom Saal FS, et al. DNA methylation changes in whole blood is associated with exposure to the environmental contaminants, mercury, lead, cadmium and bisphenol A, in women undergoing ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. mai 2012;27(5):1401-10.
- Hannon PR, Flaws JA. The effects of phthalates on the ovary. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:8.
- Harley KG, Marks AR, Bradman A, Barr DB, Eskenazi B. DDT Exposure, Work in Agriculture, and Time to Pregnancy Among Farmworkers in California: *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. déc 2008;50(12):1335-42.
- Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S, et al. Urinary Phthalate Metabolite Concentrations and Reproductive Outcomes among Women Undergoing in Vitro Fertilization: Results from the EARTH Study. *Environ Health Perspect*. juin 2016;124(6):831-9.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM. Altered semen quality in relation to urinary concentrations of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Epidemiology*. nov 2006;17(6):682-91.
- Hauser R, Sokol R. Science linking environmental contaminant exposures with fertility and reproductive health impacts in the adult male. *Fertility and Sterility*. févr 2008;89(2):e59-65.
- Hjollund NH, Bonde JP, Ernst E, Lindenberg S, Andersen AN, Olsen J. Pesticide exposure in male farmers and survival of in vitro fertilized pregnancies. *Hum Reprod*. juin 2004a;19(6):1331-7.
- Hjollund NHI, Bonde JPE, Henriksen TB, Giwercman A, Olsen J, Danish First Pregnancy Planner Study Team. Reproductive effects of male psychologic stress. *Epidemiology*. janv 2004b;15(1):21-7.
- Iorio R, Castellucci A, Ventriglia G, Teoli F, Cellini V, Macchiarelli G, et al. Ovarian toxicity: from environmental exposure to chemotherapy. *Curr Pharm Des*. 2014;20(34):5388-97.
- Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod*. sept 2005;20(9):2559-66.
- Jirsová S, Masata J, Jech L, Zvárová J. Effect of polychlorinated biphenyls (PCBs) and 1,1,1-trichloro-2,2,-bis (4-chlorophenyl)-ethane (DDT) in follicular fluid on the results of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) programs. *Fertil Steril*. avr 2010;93(6):1831-6.
- Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. févr 2010;25(2):295-307.
- Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. mai 2001;16(5):1012-9.
- Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS*. mai 2001;109(5):333-44.
- Jukic AM, Calafat AM, McConnaughey DR, Longnecker MP, Hoppin JA, Weinberg CR, et al. Urinary Concentrations of Phthalate Metabolites and Bisphenol A and Associations with Follicular-Phase Length, Luteal-Phase Length, Fecundability, and Early Pregnancy Loss. *Environ Health Perspect*. 10 juill 2015;

- Kallen B, Finnström O, Lindam A, Nilsson E, Nygren K-G, Otterblad PO. Congenital malformations in infants born after in vitro fertilization in Sweden. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2009;NA-NA.
- Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Livadas S, Palioura E, Economou F, Koutsilieris M, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 2011;96(3):E480-484.
- Kim H, Kim SK, Yu EJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. The prevalence of positive urinary cotinine tests in Korean infertile couples and the effect of smoking on assisted conception outcomes. *Clin Exp Reprod Med*. déc 2015;42(4):136-42.
- Kim K, Fujimoto VY, Parsons PJ, Steuerwald AJ, Browne RW, Bloom MS. Recent cadmium exposure among male partners may affect oocyte fertilization during in vitro fertilization (IVF). *J Assist Reprod Genet*. août 2010;27(8):463-8.
- Klonoff-Cohen H. Female and male lifestyle habits and IVF: what is known and unknown. *Hum Reprod Update*. avr 2005;11(2):179-203.
- Klonoff-Cohen H, Natarajan L, Marrs R, Yee B. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod*. juill 2001;16(7):1382-90.
- Klonoff-Cohen HS, Natarajan L, Chen RV. A prospective study of the effects of female and male marijuana use on in vitro fertilization (IVF) and gamete intrafallopian transfer (GIFT) outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. févr 2006;194(2):369-76.
- Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM. Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab*. juin 2011;96(6):1747-53.
- Koifman S, Koifman RJ, Meyer A. Human reproductive system disturbances and pesticide exposure in Brazil. *Cad Saude Publica*. avr 2002;18(2):435-45.
- Krstevska-Konstantinova M, Charlier C, Craen M, Du Caju M, Heinrichs C, de Beaufort C, et al. Sexual precocity after immigration from developing countries to Belgium: evidence of previous exposure to organochlorine pesticides. *Hum Reprod*. mai 2001;16(5):1020-6.
- La Rocca C, Tait S, Guerranti C, Busani L, Ciardo F, Bergamasco B, et al. Exposure to Endocrine Disruptors and Nuclear Receptors Gene Expression in Infertile and Fertile Men from Italian Areas with Different Environmental Features. *Int J Environ Res Public Health*. oct 2015;12(10):12426-45.
- Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Joensen UN, Main KM, et al. Urinary bisphenol A levels in young men: association with reproductive hormones and semen quality. *Environ Health Perspect*. mai 2014;122(5):478-84.
- Lathi RB, Liebert CA, Brookfield KF, Taylor JA, vom Saal FS, Fujimoto VY, et al. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril*. juill 2014;102(1):123-8.
- Legro RS, Sauer MV, Mottla GL, Richter KS, Li X, Dodson WC, et al. Effect of air quality on assisted human reproduction. *Hum Reprod*. mai 2010;25(5):1317-24.
- Louis GMB, Chen Z, Schisterman EF, Kim S, Sweeney AM, Sundaram R, et al. Perfluorochemicals and human semen quality: the LIFE study. *Environ Health Perspect*. janv 2015;123(1):57-63.
- Luderer U. Ovarian toxicity from reactive oxygen species. *Vitam Horm*. 2014;94:99-127.
- Lutterodt MC, Sørensen KP, Larsen KB, Skouby SO, Andersen CY, Byskov AG. The number of oogonia and somatic cells in the human female embryo and fetus in relation to whether or not exposed to maternal cigarette smoking. *Hum Reprod*. oct 2009;24(10):2558-66.

- Machtinger R, Orvieto R. Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod Biomed Online*. oct 2014;29(4):404-10.
- Mahalingaiah S, Missmer SA, Maity A, Williams PL, Meeker JD, Berry K, et al. Association of hexachlorobenzene (HCB), dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), and dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE) with in vitro fertilization (IVF) outcomes. *Environ Health Perspect*. févr 2012;120(2):316-20.
- Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Tracey R, Haque MM, Skinner MK. Transgenerational actions of environmental compounds on reproductive disease and identification of epigenetic biomarkers of ancestral exposures. *PLoS ONE*. 2012;7(2):e31901.
- Marques-Pinto A, Carvalho D. Human infertility: are endocrine disruptors to blame? *Endocr Connect*. 2013;2(3):R15-29.
- Martenies SE, Perry MJ. Environmental and occupational pesticide exposure and human sperm parameters: a systematic review. *Toxicology*. 10 mai 2013;307:66-73.
- McLachlan JA, Simpson E, Martin M. Endocrine disruptors and female reproductive health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. mars 2006;20(1):63-75.
- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol*. déc 2010;30(4):532-9.
- Meeker JD, Hauser R. Exposure to polychlorinated biphenyls (PCBs) and male reproduction. *Syst Biol Reprod Med*. avr 2010;56(2):122-31.
- Meeker JD, Missmer SA, Altshul L, Vitonis AF, Ryan L, Cramer DW, et al. Serum and follicular fluid organochlorine concentrations among women undergoing assisted reproduction technologies. *Environ Health*. 2009;8:32.
- Mehrpour O, Karrari P, Zamani N, Tsatsakis AM, Abdollahi M. Occupational exposure to pesticides and consequences on male semen and fertility: a review. *Toxicol Lett*. 15 oct 2014;230(2):146-56.
- Meldrum DR, Casper RF, Diez-Juan A, Simon C, Domar AD, Frydman R. Aging and the environment affect gamete and embryo potential: can we intervene? *Fertil Steril*. 23 janv 2016;
- Melgarejo M, Mendiola J, Koch HM, Moñino-García M, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Associations between urinary organophosphate pesticide metabolite levels and reproductive parameters in men from an infertility clinic. *Environ Res*. févr 2015;137:292-8.
- Melin VE, Melin TE, Dessify BJ, Nguyen CT, Shea CS, Hrubec TC. Quaternary ammonium disinfectants cause subfertility in mice by targeting both male and female reproductive processes. *Reproductive Toxicology*. janv 2016;59:159-66.
- Melin VE, Potinini H, Hunt P, Griswold J, Siems B, Werre SR, et al. Exposure to common quaternary ammonium disinfectants decreases fertility in mice. *Reproductive Toxicology*. déc 2014;50:163-70.
- Mendiola J, Meeker JD, Jørgensen N, Andersson A-M, Liu F, Calafat AM, et al. Urinary concentrations of di(2-ethylhexyl) phthalate metabolites and serum reproductive hormones: pooled analysis of fertile and infertile men. *J Androl*. juin 2012;33(3):488-98.
- Messerlian C, Souter I, Gaskins AJ, Williams PL, Ford JB, Chiu Y-H, et al. Urinary phthalate metabolites and ovarian reserve among women seeking infertility care. *Hum Reprod*. janv 2016;31(1):75-83.

- Miles-Richardson SR, Bosch S, Swarts S, Lladós F, Gray DA. Toxicological Profile for Di (2-ethylhexyl) Phthalate (DEHP). US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2002.
- Mínguez-Alarcón L, Afeiche MC, Chiu Y-H, Vanegas JC, Williams PL, Tanrikut C, et al. Male soy food intake was not associated with in vitro fertilization outcomes among couples attending a fertility center. *Andrology*. juill 2015;3(4):702-8.
- Mínguez-Alarcón L, Chiu Y-H, Messerlian C, Williams PL, Sabatini ME, Toth TL, et al. Urinary paraben concentrations and in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Fertility and Sterility*. mars 2016a;105(3):714-21.
- Mínguez-Alarcón L, Hauser R, Gaskins AJ. Effects of bisphenol A on male and couple reproductive health: a review. *Fertil Steril*. 4 août 2016b;.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG, Limonta G, Falbo R, et al. Perinatal Exposure to Low Doses of Dioxin Can Permanently Impair Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives*. 24 janv 2011;119(5):713-8.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin Exposure, from Infancy through Puberty, Produces Endocrine Disruption and Affects Human Semen Quality. *Environmental Health Perspectives*. 29 oct 2007;116(1):70-7.
- Mok-Lin E, Ehrlich S, Williams PL, Petrozza J, Wright DL, Calafat AM, et al. Urinary bisphenol A concentrations and ovarian response among women undergoing IVF. *Int J Androl*. avr 2010;33(2):385-93.
- Moore PV. Taking an exposure history. The Agency for Toxic Substances and Disease Registry. *AAOHN J*. juill 1995;43(7):380-394-396.
- Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational drug use and the risk of primary infertility. *Epidemiology*. mai 1990;1(3):195-200.
- Neal MS, Hughes EG, Holloway AC, Foster WG. Sidestream smoking is equally as damaging as mainstream smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod*. sept 2005;20(9):2531-5.
- Nilsson E, Larsen G, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C, Savenkova MI, Skinner MK. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of ovarian disease. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36129.
- Ouyang F, Perry MJ, Venners SA, Chen C, Wang B, Yang F, et al. Serum DDT, age at menarche, and abnormal menstrual cycle length. *Occup Environ Med*. déc 2005;62(12):878-84.
- Park B, McPartland JM, Glass M. Cannabis, cannabinoids and reproduction. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. févr 2004;70(2):189-97.
- Patel S, Zhou C, Rattan S, Flaws JA. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary. *Biol Reprod*. juill 2015;93(1):20.
- Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril*. janv 2010;93(1):301-3.
- Petrelli G, Mantovani A. Environmental risk factors and male fertility and reproduction. *Contraception*. avr 2002;65(4):297-300.
- Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol*. 1 avr 2014;179(7):807-23.

- Price TM, Murphy SK, Younglai EV. Perspectives: the possible influence of assisted reproductive technologies on transgenerational reproductive effects of environmental endocrine disruptors. *Toxicol Sci.* avr 2007;96(2):218-26.
- Raymond J, Wheeler W, Brown MJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Inadequate and unhealthy housing, 2007 and 2009. *MMWR supplements.* 14 janv 2011;60(1):21-7.
- Reddy BS, Rozati R, Reddy BVR, Raman NVVSS. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. *BJOG.* mai 2006;113(5):515-20.
- Rice HR, Baker BA. Workplace hazards to women's reproductive health. *Minn Med.* sept 2007;90(9):44-7.
- Richardson MC, Guo M, Fauser BCJM, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update.* juin 2014a;20(3):353-69.
- Richardson MC, Guo M, Fauser BCJM, Macklon NS. Environmental and developmental origins of ovarian reserve. *Hum Reprod Update.* juin 2014b;20(3):353-69.
- Richthoff J, Rylander L, Jönsson BAG, Akesson H, Hagmar L, Nilsson-Ehle P, et al. Serum levels of 2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl (CB-153) in relation to markers of reproductive function in young males from the general Swedish population. *Environ Health Perspect.* avr 2003;111(4):409-13.
- Rier SE. Environmental immune disruption: a comorbidity factor for reproduction? *Fertil Steril.* févr 2008;89(2 Suppl):e103-108.
- Rignell-Hydbom A, Rylander L, Giwercman A, Jönsson B a. G, Lindh C, Eleuteri P, et al. Exposure to PCBs and p,p'-DDE and human sperm chromatin integrity. *Environ Health Perspect.* févr 2005;113(2):175-9.
- Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* févr 2009;5(1):17-24.
- Rossato M, Pagano C, Vettor R. The cannabinoid system and male reproductive functions. *J Neuroendocrinol.* mai 2008;20 Suppl 1:90-3.
- Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* janv 2011;117(1):136-42.
- Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human Reproduction Update.* 2 avr 2008;14(4):345-57.
- Ruder EH, Hartman TJ, Goldman MB. Impact of oxidative stress on female fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2009;21(3):219-22.
- Ruder EH, Hartman TJ, Reindollar RH, Goldman MB. Female dietary antioxidant intake and time to pregnancy among couples treated for unexplained infertility. *Fertil Steril.* mars 2014;101(3):759-66.
- Sadeu JC, Hughes CL, Agarwal S, Foster WG. Alcohol, drugs, caffeine, tobacco, and environmental contaminant exposure: reproductive health consequences and clinical implications. *Crit Rev Toxicol.* août 2010;40(7):633-52.
- Safarinejad MR, Asgari SA, Farshi A, Ghaedi G, Kolahi AA, Iravani S, et al. The effects of opiate consumption on serum reproductive hormone levels, sperm parameters, seminal plasma antioxidant capacity and sperm DNA integrity. *Reprod Toxicol.* avr 2013;36:18-23.
- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson A-M, Eisenberg ML, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological Reviews.* 18 nov 2015;96(1):55-97.

- Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* mai 2001;16(5):972-8.
- Slutsky M, Levin JL, Levy BS. Azoospermia and oligospermia among a large cohort of DBCP applicators in 12 countries. *Int J Occup Environ Health.* juin 1999;5(2):116-22.
- Soares SR, Melo MA. Cigarette smoking and reproductive function. *Curr Opin Obstet Gynecol.* juin 2008;20(3):281-91.
- Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod.* févr 2007;22(2):543-7.
- Souter I, Smith KW, Dimitriadis I, Ehrlich S, Williams PL, Calafat AM, et al. The association of bisphenol-A urinary concentrations with antral follicle counts and other measures of ovarian reserve in women undergoing infertility treatments. *Reprod Toxicol.* déc 2013;42:224-31.
- Swan SH. Semen quality in fertile US men in relation to geographical area and pesticide exposure. *Int J Androl.* févr 2006;29(1):62-68-108.
- Swan SH, Elkin EP, Fenster L. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934-1996. *Environ Health Perspect.* oct 2000;108(10):961-6.
- Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, Takai Y, Taketani Y. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J.* avr 2004;51(2):165-9.
- Talbot P, Lin S. The effect of cigarette smoke on fertilization and pre-implantation development: assessment using animal models, clinical data, and stem cells. *Biol Res.* 2011;44(2):189-94.
- Teil M-J, Moreau-Guigon E, Blanchard M, Alliot F, Gasperi J, Cladière M, et al. Endocrine disrupting compounds in gaseous and particulate outdoor air phases according to environmental factors. *Chemosphere.* mars 2016;146:94-104.
- Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect.* janv 2000;108(1):45-53.
- The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee. Exposure to toxic environmental agents. *Fertility and Sterility.* oct 2013;100(4):931-4.
- Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod.* août 1998;13(8):2122-5.
- Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Vermeulen R, Veulemans H, Kromhout H, et al. Assessment of occupational exposures in a general population: comparison of different methods. *Occup Environ Med.* mars 1999;56(3):145-51.
- Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update.* juin 2001;7(3):282-6.
- Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, et al. Burden of disease and costs of exposure to endocrine disrupting chemicals in the European Union: an updated analysis. *Andrology.* juill 2016;4(4):565-72.
- Uzumcu M, Zachow R. Developmental exposure to environmental endocrine disruptors: consequences within the ovary and on female reproductive function. *Reprod Toxicol.* mai 2007;23(3):337-52.

- Uzumcu M, Zama AM, Oruc E. Epigenetic mechanisms in the actions of endocrine-disrupting chemicals: gonadal effects and role in female reproduction. *Reprod Domest Anim.* août 2012;47 Suppl 4:338-47.
- Velez de la Calle JF, Rachou E, le Martelot MT, Ducot B, Multigner L, Thonneau PF. Male infertility risk factors in a French military population. *Hum Reprod.* mars 2001;16(3):481-6.
- Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS. Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril.* janv 1994;61(1):35-43.
- Wagner M, Oehlmann J. Endocrine disruptors in bottled mineral water: estrogenic activity in the E-Screen. *J Steroid Biochem Mol Biol.* oct 2011;127(1-2):128-35.
- Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* févr 2009;15(1):31-44.
- Weinberg CR, Wilcox AJ, Baird DD. Reduced fecundability in women with prenatal exposure to cigarette smoking. *Am J Epidemiol.* mai 1989;129(5):1072-8.
- Winker R, Rüdiger HW. Reproductive toxicology in occupational settings: an update. *Int Arch Occup Environ Health.* janv 2006;79(1):1-10.
- Wright KP, Trimarchi JR, Allsworth J, Keefe D. The effect of female tobacco smoking on IVF outcomes. *Hum Reprod.* nov 2006;21(11):2930-4.
- Xia Y, Zhu P, Han Y, Lu C, Wang S, Gu A, et al. Urinary metabolites of polycyclic aromatic hydrocarbons in relation to idiopathic male infertility. *Hum Reprod.* mai 2009;24(5):1067-74.
- Yang Q, Zhao Y, Qiu X, Zhang C, Li R, Qiao J. Association of serum levels of typical organic pollutants with polycystic ovary syndrome (PCOS): a case-control study. *Hum Reprod.* août 2015;30(8):1964-73.
- Ye X, Skjaerven R, Basso O, Baird DD, Eggesbo M, Uicab LAC, et al. In utero exposure to tobacco smoke and subsequent reduced fertility in females. *Human Reproduction.* 1 nov 2010;25(11):2901-6.
- Younglai EV, Foster WG, Hughes EG, Trim K, Jarrell JF. Levels of environmental contaminants in human follicular fluid, serum, and seminal plasma of couples undergoing in vitro fertilization. *Arch Environ Contam Toxicol.* juill 2002;43(1):121-6.
- Younglai EV, Holloway AC, Foster WG. Environmental and occupational factors affecting fertility and IVF success. *Hum Reprod Update.* févr 2005;11(1):43-57.
- Zenzes MT. Smoking and reproduction: gene damage to human gametes and embryos. *Hum Reprod Update.* avr 2000;6(2):122-31.
- Zhu Y, Huang B, Li QX, Wang J. Organochlorine pesticides in follicular fluid of women undergoing assisted reproductive technologies from central China. *Environ Pollut.* déc 2015;207:266-72.
- Zitzmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schröder G, Rickert-Föhring M, Gassner P, et al. Male smokers have a decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* juin 2003;79 Suppl 3:1550-4.
- Rapport INSERM sur les troubles de la fertilité [Internet]. GDR 3606 REPRO. 2013 [cité 27 juill 2016]. Disponible sur: <https://gdrepro.com/documents/rapports-inserm-sur-les-troubles-de-la-fertilite/>
- Clinical Practice: Resources | Program on Reproductive Health and the Environment [Internet]. [cité 5 sept 2016a]. Disponible sur: <http://prhe.ucsf.edu/clinical-practice-resources>
- DART [Internet]. [cité 18 août 2016b]. Disponible sur: <https://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/dart.htm>

Demeter : recherche par substance - Publications et outils - INRS [Internet]. [cité 18 août 2016c]. Disponible sur: <http://www.inrs.fr/publications/bdd/demeter/demeter-substances.html>

ORAMIP ATMO [Internet]. [cité 18 août 2016d]. Disponible sur: <http://oramip.atmo-midipyrenees.org/>

Pesticides Monitoring Report 2006 - report_2006_en.pdf [Internet]. [cité 18 août 2016e]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/food/fvo/specialreports/pesticide_residues/report_2006_en.pdf

Reprotox • Home Page [Internet]. [cité 18 août 2016f]. Disponible sur: <https://reprotox.org/>

Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS :

Bujan L, Auger J. Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. Quo Vadis ?. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, février 2012 ; 7-8-9 : 91-97.

Ronan Garlandezec, Luc Multigner, Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente, Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, février 2012 ; 7-8-9 : 119-124.

Walschaerts M, Bujan L, Mieusset R. Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. Bulletin épidémiologique hebdomadaire de l'INVS, février 2012 ; 7-8-9 : 110-114.

Annexes

A. QUESTIONNAIRES

B. AVIS FAVORABLE DU COMITE D'ETHIQUE

C. AVIS FAVORABLE DU CCTIRS

Enquête d'exposition aux toxiques environnementaux

*Ce questionnaire est confidentiel, merci de répondre aux questions suivantes en précisant la fréquence d'exposition au cours des **6 derniers mois**.*

Domicile

1- **Lieu de vie** : entourez les propositions correspondantes à votre logement des 6 derniers mois

maison appartement mobil home autres : _ _ _

ville périphérie d'une ville campagne

Code postal de votre domicile : _ _ _

2- **En quelle année votre domicile a-t-elle été construite ?**

avant 1978 après 1978

3- **Vivez-vous à proximité d'un de ces lieux** : cochez les cases correspondantes

	NON	< 200m	200m à 999m	1 à 10 km	>10 km
Usine industrielle					
Champs agricoles					
Décharge publique					
Golf, stade					
Axe routier très fréquenté					
Autres :					

9- Avez-vous une **exposition professionnelle** aux substances suivantes et à quelle fréquence ? *cochez les cases correspondantes*

Avez-vous une exposition professionnelle aux :	Non	Moins d'1 jour par mois	1 à 2 jours par mois	1 jour par semaine	2 à 5 jours par semaine	Tous les jours
Pesticides, herbicides						
Produits chimiques : solvants, vernis, glue, gaz, acides...						
Métaux : mercure, plomb, amiante...						
Peinture						
Radiations						
Produits nettoyants						
Autres (Précisez)						

Style de vie :

10 - Avez-vous une consommation en : *complétez*

➤ **Tabac :** *oui* *non*

- Si oui : *Nombre de cigarette par jour = __* *Nombre d'années de tabagisme = __*

- Avez-vous des personnes qui fument dans votre entourage familial ou professionnel ?

oui *non*

- Utilisez-vous des cigarettes électroniques :

jamais *occasionnellement* *1 à 5 fois/semaine*

1 à 10 fois par jour *>10 fois/jour*

➤ **Alcool :**

- Quelle est la fréquence de votre consommation d'alcool ?

jamais *1 fois par mois ou moins* *2 à 4 fois par mois*

2 à 3 fois par semaine *au moins 4 fois par semaine*

- Combien de verres contenant de l'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez?

1 ou 2 3 ou 4 5 ou 6 7 ou 8 10 ou +

- Avec quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus lors d'une occasion particulière ?

jamais moins d'1 fois par mois 1 fois par mois
 1 fois par semaine tous les jours ou presque

➤ **Drogues:** oui non

- Si oui : A quelle fréquence, consommez-vous de la drogue ?

moins d'1 fois par mois 1 fois par mois 1 fois par semaine tous les jours

- Quel type de drogues consommez-vous ?

cannabis héroïne cocaïne ecstasy autres : __

11- Quel est la source de votre eau de boisson ?

eau publique eau embouteillée eau filtrée eau de source

12- Réchauffez-vous les plats au micro-onde ?

jamais moins d'1 fois par mois 1 fois par mois
 1 fois par semaine plusieurs fois par semaine tous les jours ou presque

13- Consommez- vous des aliments en conserve, boisson en canette ?

jamais moins d'1 fois par mois 1 fois par mois
 1 fois par semaine plusieurs fois par semaine tous les jours ou presque

14- Consommez- vous des aliments sous vide ou en barquette plastique?

jamais moins d'1 fois par mois 1 fois par mois

1 fois par semaine plusieurs fois par semaine tous les jours ou presque

15- Avez-vous eu des soins dentaires lors des 6 derniers mois?

oui non

Loisirs

16- Quels sont vos principaux loisirs : cochez et précisez

sport : lesquels ___

jardinage bricolage voyages autres : _____

17- Avez-vous une exposition aux substances suivantes au cours de vos loisirs ces 6 derniers mois : cochez les cases correspondantes

Avez-vous une exposition aux :	Non	Moins d'1 jour par mois	1 à 2 jours par mois	1 jour par semaine	2 à 5 jours par semaine	Tous les jours
Pesticides, herbicides						
Produits chimiques : solvants, vernis, glue, gaz, acides...						
Soudage/ brasage						
Métaux : mercure, plomb, amiante...						
Peinture						
Développement photo						
Produits nettoyants						
Autres : précisez la ou les substances						



COMITE D'ETHIQUE DE LA RECHERCHE

Toulouse,
Le 17 Mars 2015

A l'attention de

Monsieur le Professeur Jean PARINAUD
Monsieur le Docteur Roger LEANDRI
Madame Pauline VABRE

Lors de la séance du Jeudi 3 Juillet 2014, le comité d'éthique de la recherche des Hôpitaux de Toulouse a examiné le projet (n° 57- 0714) intitulé «**Exposition aux toxiques environnementaux et résultats en assistance médicale à la procréation** » que vous lui avez soumis en tant qu'investigateurs.

Etaient présents:

Dr JM CONIL – Pr P PAYOUX – Mme D ARAVIT – Dr ME LLAU – Pr F LAUWERS –
Dr F LORENZINI – Mme N PEOCH – Pr JM LAFFOSSE – Pr C ARBUS – Mme N MARCILHAC.

Après examen du dossier et de l'avis favorable du CCTIRS (dossier 15.049 bis examiné le 5 Mars 2015), en vous demandant de prendre en compte les remarques de ce comité consultatif, **le comité d'éthique de la recherche émet un avis favorable à la mise en oeuvre de cette recherche.**

Je vous prie d'agréer Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Dr Jean-Marie CONIL

Président du Comité d'Éthique de la Recherche des Hôpitaux de Toulouse
PH - Service de Réanimation - Hôpital de Rangueil
Département d'Anesthésie et de Réanimation - CHU Toulouse
☎ 05 61 32 24 86 ou 05 61 32 27 99
✉ jm.conil@chu-toulouse.fr



Liberté • Égalité • Fraternité
RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

MINISTÈRE DE L'ÉDUCATION NATIONALE,
DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE

Paris, le 11 mars 2015

Direction générale
de la recherche et de l'innovation

Service de la performance, du financement et de la contractualisation
avec les organismes de recherche
Département de la culture scientifique et des relations avec la société

Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière
de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS)

Affaire suivie par : Claudine Poudroux

Recommandé avec AR - Numéro de dossier à rappeler dans toute
correspondance : CCTIRS N° 15.049bis

Vos réf. : étude TOXAMP

Responsable administrative CCTIRS : Francine Gaufréteau

Mél. : francine.gaufréteau@recherche.gouv.fr

Monsieur,

Conformément aux dispositions de la loi n° 94-548 du 1er juillet 1994, vous avez adressé au Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, un projet de traitement automatisé de données nominatives relatif à une étude intitulée : « Exposition aux toxiques environnementaux et résultats en assistance médicale à la procréation (TOXAMP) ». ».

Après examen de votre dossier, le Comité consultatif a émis l'avis ci-joint.

Le Comité appelle par ailleurs votre attention sur le fait que toute modification ultérieure du projet que vous lui avez soumis doit être portée à sa connaissance par courrier postal incluant un dossier unique où **les éléments anciens** figurent en « **barrés** » et les **éléments nouveaux sont surlignés**.

Nous vous informons qu'un guideline de rédaction de la lettre d'information et du formulaire de consentement est disponible sur le site web du CCTIRS.

Je vous prie d'agréer, Monsieur, l'expression de mes salutations les meilleures.

Didier HOFFSCHIR
Chef du département de la culture scientifique
et des relations avec la société

Monsieur Jean PARINAUD
CHU de Toulouse - Hôpital Paule de Viguier
Médecine de la reproduction
330 avenue de Grande Bretagne
31059 TOULOUSE Cedex 9

TITRE EN ANGLAIS : Exposure to environmental toxic agents and results in Assisted Reproductive Technologies (ART)

RESUME EN ANGLAIS :

Background: Exposure to environmental toxic agents appear to have a detrimental effect on the reproductive functions of men and their offspring.

Methods: We conducted a prospective study, in the reproductive medicine center of Toulouse university hospital, between July 2014 and July 2016. The objective was to evaluate by questionnaire the poly-exposure to environmental toxic agents, in women supported by IVF or IVF-ICSI, and examine their potential impact on the results of attempts.

Results: We included 393 women. Some situations inducing exposure to toxic, were associated with adverse outcomes in IVF ± ICSI. Living in urban areas, or near a busy highway, or golf and stadium, had less satisfactory in ART results. Women cleaners had less good results. Then, active tobacco consumption was associated with a negative impact on the results of IVF. Finally, women who often consumed canned food, had fertilization rate decreased.

Conclusion: Environmental exposure is likely to influence the results of IVF± ICSI attempts. These elements justify the implementation of preventive measures, to limit exposure to environmental toxicants, to firstly, reduce the negative impact on ART results and secondly, protect the fertility of future generations

EXPOSITION AUX TOXIQUES ENVIRONNEMENTAUX ET RÉSULTATS EN ASSISTANCE MÉDICALE À LA PROCRÉATION

Toulouse le 19 octobre 2016

RESUME EN FRANÇAIS :

Contexte : L'exposition aux toxiques environnementaux semble avoir un effet néfaste sur les fonctions de reproduction des Hommes et de leur descendance.

Matériel et Méthode : Nous avons mené une étude prospective, au sein du service de médecine de la reproduction du CHU de Toulouse, entre juillet 2014 et juillet 2016. L'objectif était d'évaluer à l'aide de questionnaires, la poly-exposition aux toxiques environnementaux, des femmes prises en charge en FIV ou FIV-ICSI, et d'examiner leur impact potentiel sur les résultats des tentatives.

Résultats: Nous avons inclus 393 femmes. Certaines situations favorisant l'exposition à des toxiques, étaient associées à des résultats défavorables en FIV±ICSI. La résidence en zone urbaine, ou à proximité d'un axe routier fréquenté, ou de golf et stade, avaient des résultats en AMP moins satisfaisants. Les femmes agents d'entretien avaient des résultats moins bons. Concernant les facteurs comportementaux, la consommation tabagique active était associée à un impact négatif sur les résultats de la FIV. Enfin, les femmes qui consommaient le plus fréquemment des aliments en conserve, avaient un taux de fécondation diminué.

Conclusion : L'exposition environnementale est susceptible d'influencer les résultats des tentatives de FIV± ICSI. Ces éléments justifient la mise en place de mesures préventives pour limiter l'exposition aux toxiques environnementaux, afin d'une part, atténuer les effets négatifs sur les résultats des tentatives d'AMP et d'autre part, protéger la fertilité des générations futures.

TITRE EN ANGLAIS : Exposure to environmental toxic agents and results in Assisted Reproductive Technologies (ART)

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : Toxiques environnementaux, Perturbateurs endocriniens, Reprotoxique, Infertilité, Assistance médicale à la procréation, Fécondation in vitro.

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 Professeur Jean PARINAUD