



HAL
open science

Infertilité masculine, environnement et mode de vie

C. Methorst, Jeanne Perrin, A. Faix, E. Huyghe

► **To cite this version:**

C. Methorst, Jeanne Perrin, A. Faix, E. Huyghe. Infertilité masculine, environnement et mode de vie. Progrès en Urologie, 2023, 33 (13), pp.613-623. 10.1016/j.purol.2023.09.014 . hal-04401328

HAL Id: hal-04401328

<https://amu.hal.science/hal-04401328>

Submitted on 5 Apr 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Infertilité masculine, environnement et mode de vie

Male infertility, environment and lifestyle

C. Methorst^a, J. Perrin^b, A. Faix^c, E. Huyghe^{d,*,e,f}

^a Service de médecine de la reproduction, hôpital des 4 villes, Saint-Cloud, France

^b Biologie et médecine de la reproduction et du développement, CHU de Marseille, UMR 7263 IMBE, Marseille, France

^c Clinique Saint-Roch, 560, avenue du Colonel-Pavelet-dit-Villars, 34000 Montpellier, France

^d Département d'urologie, hôpital de Rangueil, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^e Service de médecine de la reproduction, hôpital Paule-de-Viguier, CHU de Toulouse, Toulouse, France

^f UMR DEFE, Inserm 1203, université de Toulouse, université de Montpellier, Toulouse, France

MOTS CLÉS

Tabac ;
Poids ;
Pollution ;
Sédentarité ;
Sport ;
Sommeil ;
Anabolisants ;
Infertilité masculine ;
Cannabis ;
Alcool

Résumé

Contexte. — Depuis les années 1970, on note un déclin quantitatif et qualitatif des paramètres spermatiques. La principale hypothèse pour expliquer une évolution aussi rapide est la mise en jeu de phénomènes environnementaux et comportementaux.

Méthodes. — Une recherche bibliographique limitée à la littérature en anglais et français chez l'homme publiée avant 7/2023 a été réalisée sur les liens entre fertilité et pollution, xéno-biotiques, tabac, stupéfiants, cannabis, alcool, poids, sport, sédentarité, sommeil et anabolisants.

Résultats. — De profonds changements de mode de vie sont survenus depuis 50 ans : diminution du temps de sommeil, sédentarité, changements alimentaires, consommation de tabac, utilisation de stupéfiants et d'anabolisants. Ces changements ont un impact aujourd'hui prouvé sur les paramètres du spermogramme et devraient être corrigés dans un effort d'optimisation de la santé reproductive. D'autres paramètres environnementaux : pollution, exposition aux métaux lourds, exposition aux xénobiotiques, aux phtalates et aux pesticides... seront plus difficiles à exclure de la vie quotidienne des patients mais mériteraient d'être plus pris en compte.

KEYWORDS

Tobacco;
Weight;
Pollution;
Sedentary lifestyle;
Sport;
Sleep;
Anabolics;
Male infertility;
Cannabis;
Alcohol

Summary

Background. – Since the 1970s, there has been a quantitative and qualitative decline in sperm parameters. The main hypothesis to explain such a rapid evolution is the involvement of environmental and behavioral phenomena.

Methods. – A bibliographic search limited to English and French literature in men published before 7/2023 was carried out on the links between fertility and pollution, xenobiotics, tobacco, narcotics, cannabis, alcohol, weight, sport, sedentary lifestyle, sleep and anabolics.

Results. – Profound changes in lifestyle have occurred over the past 50 years: reduced sleep time, sedentary lifestyle, dietary changes, tobacco consumption, use of narcotics and anabolics. These changes have a proven impact on spermogram parameters, and should be corrected in an effort to optimize reproductive health. Other environmental parameters: pollution, exposure to heavy metals, exposure to xenobiotics, phthalates and pesticides... will be more difficult to exclude from patients' daily lives, but deserve to be taken more into account.

Conclusion. – This review should help the urologist to assess and counsel patients in order to improve their reproductive health. These factors should be routinely investigated in infertile men.

Introduction

Parmi les causes d'altération de la santé reproductive masculine, on relève une dimension environnementale et comportementale. Ainsi, le style et les habitudes de vie entraînent une exposition passive ou active aux toxiques environnementaux [1]. Mais les facteurs du mode de vie tels que la qualité de l'alimentation, la sédentarité ou le manque d'activité physique régulière conduisant au surpoids, à l'obésité ou au syndrome métabolique sont aussi des facteurs de risque d'infertilité masculine. Au cours de la dernière décennie, il a été observé que le mode de vie a radicalement changé : réduction des dépenses énergétiques en activité physique par jour, augmentation de la consommation d'aliments hypercaloriques et à indice glycémique élevé et réduction de la consommation de fibres alimentaires. L'ensemble de ces facteurs ont été évoqués pour expliquer en parti le déclin de la fertilité.

Méthode

Une recherche systématique de la littérature pertinente publiée dans PubMed, ScienceDirect et Cochrane Central Register of Controlled Trials Database a été effectuée. Nous avons examiné séparément les observations épidémiologiques telles que rapportées dans la littérature et les essais

cliniques liés au mode de vie (sommeil, sport, alimentation) et leur influence sur la fertilité masculine.

Pour cette raison, plusieurs recherches successives ont été effectuées sur la période de 2000 à juin 2023, limitées aux articles en anglais et français en utilisant une combinaison de termes *medical subject headings* (MeSH) et de mots clés.

Dans la première recherche, les mots clés liés à la fertilité masculine (« male fertility » ou « male infertility » ou « semen quality » ou « oligoasthenospermia » ou « sperm DNA fragmentation » ou « sperm DNA damage ») ont été utilisés en combinaison avec des mots clés relatifs à l'alimentation ou aux nutriments (« food » ou « diet » ou « nutrition » ou « meat » ou « fish » ou « sugar » ou « vegetables » ou « fruits » ou « dairy » ou « genetically modified food » ou « alcohol » ou « pesticides » ou « hormone food contaminated » ou « tobacco » ou « cannabis » ou « pollution » ou « Xenobiotic »). Les revues et les rapports de cas ont été exclus.

Dans la seconde recherche, les mêmes mots clés liés à la fertilité masculine ont été utilisés en combinaison avec des mots clés relatifs à l'hygiène de vie (« weight » ou « obesity » ou « overweight » ou « sleep duration » ou « physical activity » ou « sport »).

Dans l'ensemble de la recherche bibliographique, les revues et les rapports de cas ont été exclus. La Fig. 1 résume le diagramme de flux PRISMA de cette revue.

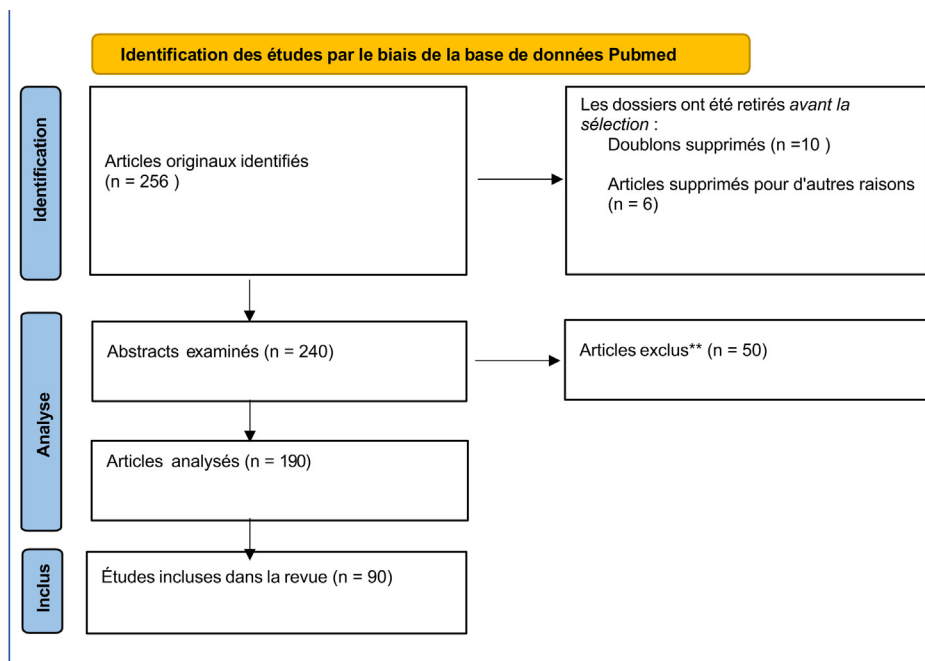


Figure 1. Flowchart de la revue (type PRISMA).

Résultats

Sédentarité et fertilité

La sédentarité est définie comme toute activité de veille caractérisée par une dépense énergétique inférieure à 1,5 équivalent métabolique de la tâche (MET) et l'inactivité physique comme un volume insuffisant d'activité physique (AP) dans la vie quotidienne. L'AP actuellement recommandée est de 150 minutes d'exercice modéré par semaine [2].

Étonnamment, une activité physique intense n'exclut pas une sédentarité importante et l'AP ne permet pas toujours de juguler les effets adverses de la sédentarité.

Les études liant sédentarité et paramètres spermatiques sont discordantes. Sur une étude autodéclarative de 1747 hommes suédois, Stoy et al. décrivent une association entre le temps passé assis au travail et les paramètres du sperme altérés mais sans influence sur les résultats en AMP [3].

Dans une étude observationnelle récente, Bin Sun et al. mettent en évidence un lien positif entre MET et paramètres du sperme pour les niveaux AP élevées à modérées mais aucun entre sédentarité et paramètres du sperme [4].

Enfin, Foucault et al. dans une étude observationnelle multicentrique cas-témoins avec 159 patients infertiles (79 hommes et 80 femmes) et 143 patients fertiles (72 hommes et 71 femmes) mettent en évidence que le comportement sédentaire et la masse sans graisse n'étaient pas liés à l'infertilité chez les hommes. En revanche les hommes physiquement inactifs avec un *odds ratio* à 2,20 (intervalle de confiance à 95 % [IC] ; 1,06, 4,58) et ayant une masse grasse supérieure aux valeurs de référence pour leur âge (OR 2,83 ; IC à 95 %, 1,31, 6,10) avaient une probabilité plus importante d'être infertile [5].

Cette étude suggérant que le comportement sédentaire et l'inactivité physique sont deux facteurs de risque indépendants associés à l'infertilité.

Exercice physique et fertilité

Une MA récente fait le point sur l'effet de la pratique sportive vis-à-vis de l'état de fertilité des patients incluant 7 essais contrôlés et randomisés et comparant différents types d'exercices versus la sédentarité chez des patients atteints d'OATS, en couple, sans autre cause d'infertilité [6].

Les différents types d'exercices étaient :

- entraînement continu d'intensité modérée (MICT) : marche ou le jogging sur un tapis roulant [7] ;
- entraînement contre résistance (RT) : exercices de renforcement sur tous les principaux groupes musculaires [8] ;
- entraînement combiné aérobie et de résistance (CET) : exercice aérobie d'intensité modérée suivi du protocole d'entraînement en résistance [9] ;
- entraînement continu de haute intensité (HICT) : course sur tapis roulant [10] ;
- entraînement par intervalles de haute intensité (HIIT) : course sur tapis roulant avec des pauses.

Les auteurs concluent que par rapport au groupe sédentaire, les 5 stratégies d'entraînement étaient significativement associées à une amélioration des taux de grossesse (CET > MICT > RT > HICT > HIIT) et de naissances vivantes (MICT > RT > HIIT > CET > HICT).

Concernant les paramètres du sperme, ils ont été nettement améliorés par rapport au groupe sédentaire surtout après : CET > MICT > HICT > RT > HIIT.

Cependant, cette MA est très critiquable puisque l'auteur reprend une grande partie des études qu'il a menées.

Cependant, les résultats semblent concordants avec de nombreuses études interventionnelles, observationnelles reprises dans une revue de la littérature de 2017 [11].

Concernant la pratique du sport de manière récréative, l'ensemble de la littérature conclut que celle-ci permet une augmentation du nombre, de la mobilité et de la morphologique des spermatozoïdes.

A contrario, l'activité physique de haut niveau semble délétère pour les paramètres spermatiques. Tarbidian et al. décrivent dans un essai que l'entraînement intense est corrélié à la diminution de la concentration, des pourcentages de spermatozoïdes mobiles et morphologiquement normaux par rapport à un entraînement récréatif [12].

Au total même si le niveau de preuve reste relativement faible (petits effectifs de population, études observationnelles, différents types de pratique sportive), recommander une pratique sportive modérée fait sens.

Enfin, une méta-analyse *Cochrane* fait le point sur l'intérêt du sport chez les partenaires des couples infertiles et conclut que 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée, comme la marche, le vélo et le sport tout au long de la semaine, sont recommandées [13].

Sommeil

Des preuves de plus en plus nombreuses ont suggéré que la qualité du sommeil a eu un impact significatif sur la santé humaine, tandis qu'un mauvais sommeil (défini comme des difficultés à s'endormir et à rester éveillé la nuit) a augmenté le risque d'hypertension, de diabète, de maladie cardiovasculaire, de dépression, de cancer et d'infertilité masculine [14,15].

Une étude de Chen et al. a montré que trop ou trop peu de sommeil, ainsi que la mauvaise qualité du sommeil, affectent la qualité du sperme. Selon les chercheurs, la durée optimale du sommeil bénéfique pour la qualité du sperme est de 8 à 8,5 h, les hommes qui dormaient moins de 6,0 h/j et plus de 9,0 h/j avaient un volume de sperme plus faible (12 %) une motilité totale et progressive du sperme plus faible (4,4 %) et un nombre total de spermatozoïdes plus faible (8,0 %) [16].

Comme la spermatogenèse est en partie régulée par la stimulation hormonale, de nombreuses études se sont concentrées sur la relation entre la durée du sommeil et les niveaux hormonaux. Le taux de testostérone est le plus élevé le matin et plus bas le soir, et de nombreuses études cliniques ont montré que le déficit ou la restriction de sommeil a modifié la concentration de testostérone en perturbant son cycle [17].

Concernant le travail de nuit, de nombreuses études mettent en évidence une altération de la qualité de la spermatogenèse [18].

Enfin, l'exposition aux écrans qui retarde le sommeil chez de nombreux patients joue aussi un rôle prépondérant. Dans une étude rétrospective examinant l'impact de l'écran numérique sur la qualité du sperme chez 116 hommes, on montre que l'utilisation d'une tablette ou d'un smartphone le soir ou après le coucher est associée à une diminution

du nombre total de spermatozoïdes mobiles, de la motilité progressive et de la concentration [19].

Alimentation

Les études comparent souvent le régime « sain » au régime « occidental ».

Gaskins et al. assimilent le régime « occidental » à la consommation de produits carnés transformés, de beurre, de produits laitiers, de céréales raffinées et de bonbons, et à une faible consommation de légumes et de fruits. Le régime alimentaire « sain » se caractérise par une consommation élevée de légumes et de fruits, de poisson et de volaille, de soja, de produits laitiers faibles en gras, d'huiles et de céréales complètes.

Les régimes alimentaires « sains » ont été systématiquement associés à de meilleurs paramètres de sperme, dans un large éventail d'études en Amérique du Nord et en Europe.

Une MA de 2017 reprend 35 articles et retrouve que la qualité des spermatozoïdes est associée à un régime méditerranéen riches en nutriments tels que les acides gras oméga-3, certains antioxydants et vitamines, et à faible teneur en acides gras saturés. En termes de groupes alimentaires, le poisson, les crustacés et les fruits de mer, la volaille, les céréales, les légumes et les fruits et les produits laitiers faibles en gras ont été positivement liés à la qualité du sperme. Tandis que les régimes riches en viande transformée, en aliments à base de soja, en pommes de terre, en produits laitiers riches en matières grasses, en café, en alcool et en boissons sucrées et en sucre et en bonbons ont été inversement associés à la qualité du sperme dans certaines études.

La même MA a repris 5 articles faisant le lien entre alimentation et fécondabilité, et suggère que les régimes riches en viande rouge, en viande transformée, en thé et en caféine sont associés à un taux de fécondabilité plus faible [20].

Poids et fertilité

L'obésité est devenue une épidémie mondiale, touchant plus de 650 millions d'adultes dans le monde [21]. L'obésité est associée à, ou est la cause directe, de nombreux autres troubles et maladies bien connus, tels que l'hypertension, le diabète sucré de type 2, la dyslipidémie, le syndrome d'apnée-hypopnée du sommeil, la stéatose hépatique, les maladies osseuses et articulaires et le risque de développer différents cancers.

Les mécanismes impliqués dans la relation entre l'obésité et l'infertilité chez l'homme sont complexes et multifactoriels. Les principaux mécanismes responsables des effets de l'obésité masculine sur leur infertilité restent pour la plupart ambigus et inexpliqués. Cependant, il est suggéré que l'obésité peut influencer négativement la fonction reproductive chez les hommes par de nombreux mécanismes, notamment une diminution de la testostérone sérique, des taux sériques plus élevés d'estradiol, une altération de la spermatogenèse et une dysfonction érectile (effet athérogénique sur le système vasculaire périphérique), une augmentation de la chaleur.

Les hommes obèses ont des taux de LH normaux ou diminués, une diminution des taux de testostérone totale et des taux de SHBG réduits et des taux d'œstradiol réduits [22].

Concernant les paramètres du spermogramme, une méta-analyse de 2021 [20] retrouve sur 88 articles une association entre le surpoids et/ou l'obésité et une diminution des différents paramètres du spermogramme (diminution du volume, nombre, concentration, vitalité et la morphologie des spermatozoïdes). Par ailleurs, l'analyse en sous-groupes semble retrouver une corrélation entre l'importance de l'IMC (indice de masse corporelle) et la profondeur des anomalies du spermogramme sur nombre, concentration, vitalité et la morphologie.

Par ailleurs, au-delà de l'augmentation du stress oxydant et de sa résultante la fragmentation de l'ADN [23,24] liés aux cytokines pro-inflammatoires libérées par les adipocytes, à la chaleur, à l'hypogonadisme, à l'alimentation, à la sédentarité, etc., des données émergentes suggèrent que l'épigénétique des spermatozoïdes est altérée chez les hommes obèses avec des implications potentielles sur l'enfant [25].

Plus pertinent encore, une méta-analyse retrouve un lien entre l'IMC et les résultats des techniques d'assistance médicale à la procréation. Sur un total de 14 372 cycles, on retrouve qu'un IMC > 30 est associé à une réduction significative des taux de grossesse clinique (OR : 0,78, IC à 95 % de 0,63 à 0,98, $p=0,03$) et des taux de naissances vivantes (OR : 0,88, IC à 95 % de 0,82 à 0,95, $p=0,001$) par cycle de traitement [26].

Chez les hommes, la perte de poids, que ce soit par des changements de mode de vie ou une chirurgie bariatrique, entraîne une nette amélioration des changements hormonaux caractéristiques de l'hypogonadisme fonctionnel secondaire à l'obésité [27].

D'autres traitements comme la metformine, usuellement utilisée chez les femmes présentant un syndrome des ovaires polykystiques et chez les patients présentant un diabète non insulino-requérant, ont été utilisés chez des patients présentant une oligoasthénospermie associée à un syndrome métabolique. Les résultats préliminaires semblent encourageants avec une amélioration de l'ensembles des paramètres du spermogramme ainsi qu'une augmentation de la testostéronémie [28].

L'amélioration de la spermatogenèse après une intervention sur le mode de vie a été trouvée dans des études isolées.

Ces résultats suggèrent que le maintien d'un poids corporel sain est important pour augmenter les paramètres du spermogramme et potentiellement la fertilité masculine en assistance médicale à la procréation et spontanée.

Tabac

Plus d'un tiers des hommes adultes dans le monde consomment du tabac [29], l'Europe demeurant le premier continent en matière de tabagisme, alors qu'aux États-Unis il est en recul ces dernières années [30].

Les effets délétères du tabagisme sur la fertilité sont connus depuis plusieurs décennies [31]. Près de 5000 substances ont été identifiées [32] : métaux lourds, hydrocarbures aromatiques polycycliques, molécules mutagènes, etc. Le tabagisme est considéré comme la principale source d'exposition au plomb, au cadmium [33] ainsi qu'à

l'arsenic [34]. Ces métaux conduisent tous à un risque accru d'infertilité masculine [34,35] avec une diminution significative de la concentration des spermatozoïdes chez les fumeurs actifs a été observée dans une méta-analyse de plus de 2500 hommes [36].

Les mécanismes à l'origine de l'altération des paramètres des spermatozoïdes ont fait l'objet d'études, mais font toujours débat. Des anomalies ultrastructurales, notamment du flagelle ont été signalées chez les gros fumeurs [37,38] ; ainsi que des anomalies de la réaction acrosomique [39] et à la capacitation [40], deux processus nécessaires à la fécondation. L'augmentation du stress oxydant a été suggérée comme un mécanisme possible entraînant une altération des fonctions du sperme. L'hypoxie résultant du tabagisme pourrait également être responsable de l'altération de la spermatogenèse, de façon encore plus marquée chez les patients atteints de varicocèle [41,42]. L'activité mitochondriale et la structure de la chromatine des spermatozoïdes sont aussi impactées expliquant un effet négatif sur la capacité de fécondation in vivo et in vitro [30,43,44].

Des études récentes portant sur l'ensemble du génome ont mis en évidence des altérations du profil de méthylation de 95 sites chez les fumeurs [45].

La durée du tabagisme et la quantité de cigarettes fumées par jour semblent réduire l'activité de la créatine kinase dans les spermatozoïdes [46,47].

En 2012, l'American Society of Reproductive Medicine a déclaré que « les paramètres du sperme et les résultats des tests de la fonction spermatique sont 22 % moins bons chez les fumeurs que chez les non-fumeurs et les effets sont dose-dépendants » [48]. Plus récemment, une étude de méta-analyse portant sur 5865 sujets a conclu que les fumeurs modérés et lourds sont plus susceptibles de présenter une réduction du nombre et de la mobilité des spermatozoïdes [30].

La littérature suggère un rôle significatif du tabagisme sur la spermatogenèse, faisant de l'arrêt du tabac, l'une des principales mesures d'adaptation du mode de vie.

Alcool

Muthusami et al. ont constaté chez les alcooliques chroniques une augmentation significative des niveaux de FSH, LH et E2, tandis que la testostérone était significativement réduite. Le volume du sperme, le nombre de spermatozoïdes, la motilité et le nombre de spermatozoïdes morphologiquement normaux étaient significativement diminués [49]. En 2011, une méta-analyse incluant 57 études et 29 914 sujets a trouvé une association significative entre l'alcool, le volume du sperme, la morphologie et la mobilité des spermatozoïdes [50].

Par conséquent, la consommation chronique et excessive d'alcool semble avoir un effet néfaste sur les organes reproducteurs masculins et sur la qualité du sperme et le délai de grossesse était significativement plus long chez les couples dont le partenaire masculin consommait plus de 20 unités d'alcool par semaine [51].

Cependant, la littérature est limitée concernant une consommation plus modérée de boissons alcoolisées.

En effet, une étude transversale de Jensen et al. sur 8344 hommes en bonne santé suggère qu'une consommation modérée d'alcool (consommation hebdomadaire médiane

de 8 unités) n'est pas associée à une dégradation de la qualité du sperme chez les hommes en bonne santé [52]. Hansen et al. ont évalué l'association entre les 5 derniers jours de consommation d'alcool, la qualité du sperme et les hormones reproductives dans une étude transversale portant sur 347 hommes [53]. La consommation d'alcool était associée à une altération de la plupart des caractéristiques du sperme, mais sans schéma dose-réponse cohérent. L'importance du moment de la consommation d'alcool a également été établie par Condorelli et al. les patients infertiles appartenant au groupe des « buveurs quotidiens » ont une qualité de sperme et des caractéristiques hormonales significativement moins bonnes que les autres groupes [54].

Toxicomanie et fertilité masculine

Près d'un homme sur quatre âgés de moins de 35 ans consomme des drogues récréatives [55].

Cannabis et fertilité masculine

Environ 147 millions de personnes, soit 2,5 % de la population mondiale (prévalence annuelle), consomment du cannabis, ce qui en fait la drogue la plus consommée au monde (0,2 % pour la cocaïne et 0,2 % pour les opiacés) [56].

Le principal ingrédient psychoactif de la marijuana est le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), responsable de la plupart des effets recherchés par les consommateurs. Plus de 500 substances se trouvent dans la plante, dont plus de 100 cannabinoïdes (CB) chimiquement proches au THC.

Les récepteurs cannabinoïdes se trouvent dans tout le corps, y compris les systèmes nerveux central et périphérique, les ovaires, les testicules, les canaux déférents et au niveau de la région acrosomale et le flagelle des spermatozoïdes [57].

Les effets du cannabis sont largement décrits chez l'animal avec une diminution de la concentration des spermatozoïdes [58,59] mais aussi chez l'homme avec des résultats concordants [60].

Et chez l'homme, des diminutions de la concentration d'environ 30 % entre les fumeurs de cannabis et les non fumeurs en fonction les études [60].

Concernant la mobilité de nombreuses études ont été réalisées et un faisceau d'arguments retrouve une diminution de la mobilité. Le mécanisme est relativement complexe, les dérivés du THC interférant avec des récepteurs sur la chaîne mitochondriale [61].

Par ailleurs, la capacitation du spermatozoïde est réduite avec un effet direct sur les possibilités de fécondance de l'ovule [62].

Concernant les gonadotrophines, la FSH semble ne pas être modifiée par la consommation de THC [63] par contre, elle modifie les niveaux de LH. Dans les modèles humains et animaux, la LH est constamment abaissée par le cannabis ce qui semble en lien avec la présence de récepteur CB1 au niveau de l'hypophyse antérieure [64].

Le taux de testostérone semble également être diminué avec une réduction dose-dépendante [63]. Mais des études de cohorte de grande envergure semblent contredire ces données avec quelques fois à contrario une augmentation des taux de testostéronémie. La différence pourrait être liée avec la fréquence et le niveau de consommation [60,65].

Alors que le cannabis est de plus en plus consommé qu'il soit pris dans le cadre légal d'une prescription ou utilisé comme drogue récréative, les preuves sont nombreuses sur des effets délétères du cannabis sur la capacité de reproduction masculine et son impact sur les paramètres du sperme via les récepteurs au THC largement présents sur l'ensemble du tractus génital.

Autres drogues et fertilité masculine

Des effets négatifs sur la fertilité masculine ont été signalés chez des sujets consommant de la cocaïne [66–68]. La consommation de cocaïne pendant cinq ans ou plus était associée à une baisse de la mobilité, de la concentration et de la morphologie des spermatozoïdes. Cette association demeurerait significative après prise en compte de tous les éventuels facteurs de confusion [69]. Les opiacés ont plusieurs mécanismes d'action délétères : à fortes doses, les niveaux de testostérone chutent de manière significative et l'on observe un hypogonadisme. Ce phénomène résulte en partie de l'augmentation de la prolactine et de l'inhibition de la production de gonadotrophines par l'hypophyse. De plus, des effets négatifs sur les testicules sont observés même en l'absence d'une diminution des niveaux d'androgènes. Les cellules de Leydig et les cellules germinales produisent des opioïdes endogènes [70]. Les opioïdes endogènes diminuent la protéine de liaison des androgènes (SHBG), nécessaire au transport dans le testicule des androgènes, d'où le moindre effet de la testostérone intratesticulaire nécessaire à la spermatogenèse [70]. La morphine augmente également l'expression de l'aromatase dans le cerveau et le testicule, expliquant l'augmentation des niveaux d'œstradiol [70].

Tous les opioïdes ont ces effets, même à des doses plus faibles, y compris des opioïdes à action plus courte et certains médicaments, tels que le tramadol et le tapentadol, engendrant les mêmes dommages [70]. Du fait de la consommation courante par nos patients d'opioïdes à visée antalgique, souvent au long cours, celle-ci mérite d'être recherchée systématiquement.

À ce jour, la littérature concernant les amphétamines et la MDMA (ecstasy) est limitée à des données animales [55]. La prévalence élevée de la consommation de drogues récréatives dans la population masculine générale, leurs effets sur la fertilité masculine [67] et des données croissantes sur leur impact sur la santé du conceptus [71] plaident pour que leur consommation soit vérifiée systématiquement au cours du bilan initial de fertilité masculine.

Anabolisants

L'utilisation de substances améliorant la performance dans le sport et/ou l'apparence physique a progressivement augmenté chez les hommes. Parmi elles, les stéroïdes anabolisants androgènes (SAA) font partis des molécules les plus utilisées.

La prévalence de l'abus est évaluée à 6 % et leur utilisation chez les hommes s'entraînant en salles de sport est estimée à 15 à 25 %, selon le pays et avec une prévalence croissante [72,73].

L'abus de SAA entraîne des niveaux supraphysiologiques de testostérone avec des effets négatifs sur l'axe

hypothalamo-hypophysio-gonadique. On décrit une consommation moyenne de 3,1 produits par personne au cours de cycles de 5 à 10 semaines, les doses étant souvent de 5 à 29 fois les doses physiologiques [74].

Les effets sont de deux types : anabolisant et androgénisant. L'anabolisme va entraîner une augmentation du volume musculaire et du métabolisme osseux. L'androgénisme, défini comme des changements physiologiques dans le corps masculin liés aux androgènes, va modifier les caractéristiques masculines secondaires : la pousse des cheveux, l'activité des glandes sébacées, la spermatogenèse et la libido.

Les quatre composés actifs de base sont :

- les esters de testostérone, tels que l'undécanoate, le cypionate, le propionate, etc. ;
- la nandrolone ou 19-nortestostérone ayant un rapport anabolique élevé ;
- la boldenone ;
- la trenbolone.

D'autres molécules sont en général rajoutées pour moduler certains effets, dont les gonadotrophines, les modulateurs des récepteurs aux œstrogènes, les inhibiteurs de l'aromatase, les diurétiques, l'hormone de croissance, les diurétiques et les amphétamines [75].

Les différents traitements sont ensuite associés (« empilés ») pendant 4 à 12 semaines.

Les effets secondaires sont nombreux. En ce qui concerne la fertilité, elle est sous-évaluée dans les études portant sur les SAA [76]. L'administration exogène SAA induit une rétroaction négative sur l'axe hypothalamo-hypophysaire et inhibe donc la sécrétion de FSH et de LH. L'infertilité après l'abus de SAA se présente généralement sous forme d'oligospermie ou d'azoospermie, associée à des anomalies de la motilité et de la morphologie des spermatozoïdes [76].

En cas hypogonadisme induit par les SAA, la qualité du sperme a tendance à se normaliser spontanément dans les 4 à 12 mois suivant l'arrêt de l'abus de stéroïdes anabolisants [77].

Des rétablissement de la fertilité ont été signalés, même dans des situations d'azoospermie persistante jusqu'à 5 ans après l'arrêt du SAA [77].

Un essai clinique contrôlé randomisé prospectif récent [78] s'est intéressé à 463 patients ayant pris des SAA avec un suivi pendant les 3 premiers mois du sevrage sans adjonction de traitement et un suivi ensuite avec ou sans traitement. Le traitement comprenait des injections de gonadotrophine chorionique humaine (HCG) 1500 UI/trois fois par semaine et du citrate de clomifène (CC) 25 mg une fois par jour ou du tamoxifène en cas de gynécomastie ou l'adjonction de FSH (75 UI trois fois par semaine) en cas de persistance de l'azoospermie sous CC.

Les patients traités ont montré une amélioration plus rapide en ce qui concerne des symptômes sexuels mesuré par l'indice international de la fonction érectile (IIEF), les niveaux hormonaux, le volume des testicules et les paramètres du sperme par rapport aux patients non traités ($p < 0,005$). Malgré le traitement tous les patients n'ont pas amélioré leur spermogramme à 1 an ; en particulier les patients azoospermiques qui n'ont pas retrouvé une fertilité normale à 1 an.

Cet aspect non réversible malgré les traitements bien conduit devrait être souligné et faire l'objet de campagnes d'information auprès du grand public.

Environnement et fertilité

Les expositions passives durant la vie au quotidien, concernent essentiellement la pollution atmosphérique que ce soit de l'air intérieur ou extérieur. Il s'agit d'un mélange de nombreux composés gazeux ou particulaires très hétérogènes. Beaucoup de ces substances sont présentes dans la fumée de tabac. En milieu urbain, elle provient des processus de combustion : trafic urbain, industrie et chauffage. En milieu rural, on note la présence de pesticides. Les études épidémiologiques concernent principalement les polluants réglementés (dioxyde d'azote ou particules fines [PM10 et PM2,5], diamètre inférieur à 10 ou à 2,5 μm), les polychlorobiphényles (PCB). Certaines études s'intéressent à des constituants spécifiques tels que les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP), dont le benzo(a)pyrène, les métaux ou le benzène [79]. De nombreuses études expérimentales et épidémiologiques vont dans le sens de l'implication des polluants de l'air dans la dégradation des capacités reproductives des populations exposées via un impact direct sur la gamétogenèse [80].

Le milieu professionnel est une source majeure d'exposition aux agents chimiques et physiques ayant un effet reprotoxique (notamment aux HAP, aux phtalates, aux métaux ou aux solvants). Ces expositions sont le plus souvent chroniques et prolongées et à des niveaux d'exposition supérieurs à ceux des expositions domestiques. Du côté masculin, ce sont surtout les ouvriers des industries, des plastiques et des travaux publics (exposés aux fumées de bitumes). Par exemple, chez l'homme l'exposition aux phtalates [81], aux solvants, à certains pesticides et à la chaleur ou aux vibrations entraînent des anomalies spermatiques [82]. Les principales professions qui paraissent significativement associées à une altération des paramètres spermatiques sont les ouvriers et les peintres, les agriculteurs, soudeurs, plombiers et techniciens [83]. Du côté féminin, on peut citer les employées des salons de coiffure, ongles, esthétique, les agents de ménage et d'entretien (pour revue : un état des lieux des connaissances sur les liens entre les troubles de la reproduction et l'exposition aux produits cosmétiques dans ces professions a été établi par l'INRS et ANSES en 2014 [84] et dans deux méta-analyses récentes [85,86]).

Les expositions comportementales regroupent les comportements alimentaires inappropriés conduisant à des sur- ou des sous-poids, et les habitudes domestiques. La relation entre poids et/ou IMC (défini comme le rapport masse corporelle/taille²) et reproduction masculine a ainsi été étudiée [87]. La qualité de l'alimentation [20], les produits de consommation, l'utilisation de produits d'entretien, peuvent exposer à des agents reprotoxiques tels que les perturbateurs endocriniens, pesticides, métaux, solvants... Vabre et al. ont montré dans une revue de la littérature l'implication des facteurs environnementaux dans la survenue des insuffisances ovariennes précoces [88]. Les conséquences du tabagisme actif et de la consommation d'alcool ont également été étudiées tant du côté masculin que féminin [89]. La consommation de cannabis chez

l'homme doit également être envisagée comme une potentielle étiologie d'altération de la spermatogenèse. Comme les autres toxiques précédemment cités, le cannabis constitue aussi un vraisemblable cofacteur aggravant des troubles de la spermatogenèse préexistants [1]. Du côté féminin, la consommation de cannabis et le système endocannabinoïde ont un impact sur le système reproducteur dont l'ovulation, le transport tubaire et la placentation [90].

Au cours des vingt dernières années s'est produite une prise de conscience médicale, scientifique et institutionnelle de l'impact des facteurs environnementaux sur les chances de succès en fécondation in vitro [1,91]. Il a été démontré que divers facteurs environnementaux (tabagisme actif et passif [91–94], consommation d'alcool [95], stress oxydant [96], obésité masculine [26,97] et féminine [98], alimentation inadaptée [99,100]) altèrent significativement les chances de grossesse en FIV. Or, il est possible d'agir sur certains de ces facteurs environnementaux (tabac, alcool, addictions, surpoids, expositions professionnelles reprotoxiques, stress...).

Depuis plus de 10 ans, de nombreuses sociétés savantes et organismes de santé publique dans le monde ont récemment émis des recommandations pour « prévenir les expositions à des toxiques environnementaux durant la période pré conceptionnelle et la grossesse » [101], pour que « les professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes...) prennent les mesures appropriées quand ils constatent des expositions aux toxiques chimiques environnementaux » [102,103]. Très récemment, la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) a souligné qu'une action politique et législative urgente était nécessaire en réponse au lien établi entre l'infertilité généralisée et les facteurs environnementaux (ESHRE 2023).

En France, la réalisation du troisième Plan national santé environnement des ministères de l'Environnement et de la santé (2015–2019) requérait « la réduction des risques environnementaux sur la santé reproductive et le développement, et la protection de la santé des enfants et des femmes enceintes » [104] ; l'Agence nationale française de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) a également publié en 2014 des recommandations visant à « sensibiliser les professionnels de santé (médecins généralistes, gynécologues-obstétriciens, sages-femmes...) aux risques potentiels associés à l'utilisation de produits qui contiennent des substances reprotoxiques, au cours de la grossesse » [105]. Le 4^e Plan national santé environnement (2020–2024) « mon environnement, ma santé » prévoit dans son axe 1 de « s'informer, se former et informer sur l'état de mon environnement et les bons gestes à adopter ». L'action 5 de cet axe propose ainsi d'expérimenter des consultations d'évaluation des expositions environnementales pour les projets de grossesse et d'intégrer la prévention primaire en environnement dans le parcours de soins lié à la reproduction [104].

Au total, un nombre croissant de recherches suggère que l'exposition parentale aux toxiques environnementaux constitue un risque pour la santé reproductive des couples. Si les évidences scientifiques sont incomplètes ou pas toujours conclusives, il existe cependant des preuves avérées d'un lien entre des toxiques et l'infertilité. Certaines causes environnementales sont difficiles à modifier au niveau

individuel (par exemple, la pollution atmosphérique). En revanche, dans un certain nombre de cas ces expositions peuvent être diminuées ou supprimées par des mesures de protection sur le lieu de travail ou par l'incitation à des changements de comportement (notamment par l'arrêt du tabac ou du cannabis, le rééquilibrage alimentaire, la diminution de la consommation de produits industriels ultratransformés).

Conclusion

L'infertilité peut être multifactorielle et certaines causes sont modifiables. Le rôle de l'urologue sera donc de les rechercher et de conseiller le patient au mieux.

Souvent une prise en charge multidisciplinaire pourra être nécessaire avec l'appui de spécialistes des addictions ou de la nutrition.

Les modifications mises en place par le patient permettront une amélioration de ses paramètres spermatiques, une amélioration des taux de naissances vivantes en assistance médicale à la procréation et en conception spontanée et une meilleure santé du conceptus.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Bendayan M, Alter L, Swierkowski-Blanchard N, Caceres-Sanchez L, Selva J, Robin G, et al. Toxiques, mode de vie, environnement : quels impacts sur la fertilité masculine ? *Gynecol Obstet Fertil* 2018;46(1):47–56.
- [2] Sedentary Behaviour Research Network. Letter to the editor: standardized use of the terms «sedentary» and «sedentary behaviours». *Appl Physiol Nutr Metab* 2012;37(3):540–2.
- [3] Stoy J, Hjollund NHI, Mortensen JT, Burr H, Bonde JP. Semen quality and sedentary work position. *Int J Androl* 2004;27(1):5–11.
- [4] Sun B, Messerlian C, Sun ZH, Duan P, Chen HG, Chen YJ, et al. Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors. *Hum Reprod* 2019;34(12):2330–9.
- [5] Foucaut AM, Faure C, Julia C, Czernichow S, Levy R, Dupont C, et al. Sedentary behavior, physical inactivity and body composition in relation to idiopathic infertility among men and women. *PLoS One* 2019;14(4):e0210770.
- [6] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Chehrazi M. Effectiveness of exercise training on male factor infertility: a systematic review and network meta-analysis. *Sports Health Multidiscip Approach* 2022;14(4):508–17.
- [7] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Moderate aerobic exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *Cytokine* 2017;92:55–67.
- [8] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Resistance exercise modulates male factor infertility through anti-inflammatory and antioxidative mechanisms in infertile men: a RCT. *Life Sci* 2018;203:150–60.
- [9] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B. Combined aerobic and resistance exercise training for improving reproductive function

- in infertile men: a randomized controlled trial. *Appl Physiol Nutr Metab* 2017;42(12):1293–306.
- [10] Maleki BH, Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(7):545–58.
- [11] Jóźków P, Rossato M. The impact of intense exercise on semen quality. *Am J Mens Health* 2016;11(3):654–62.
- [12] Tartibian B, Maleki BH. Correlation between seminal oxidative stress biomarkers and antioxidants with sperm DNA damage in elite athletes and recreationally active men. *Clin J Sport Med* 2012;22(2):132–9.
- [13] Boedt T, Vanhove AC, Vercoe MA, Matthys C, Dancet E, Lie Fong S. Preconception lifestyle advice for people with infertility. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet] 2021;2021(4):331–8 [Disponibile sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008189.pub3>].
- [14] Hvidt JEM, Knudsen UB, Zachariae R, Ingerslev HJ, Philipsen MT, Frederiksen Y. Associations of bedtime, sleep duration, and sleep quality with semen quality in males seeking fertility treatment: a preliminary study. *Basic Clin Androl* 2020;30(1):5.
- [15] Li T, Bai Y, Jiang Y, Jiang K, Tian Y, Gu J, et al. The potential impacts of circadian rhythm disturbances on male fertility. *Front Endocrinol* 2022;13:1001316.
- [16] Chen HG, Sun B, Chen YJ, Chavarro JE, Hu SH, Xiong CL, et al. Sleep duration and quality in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors. *Environ Int* 2020;135:105368.
- [17] Lateef OM, Akintubosun MO. Sleep and reproductive health. *J Circadian Rhythms* 2020;18(1):1.
- [18] El-Helaly M, Awadalla N, Mansour M, El-Biomy Y. Workplace exposures and male infertility – a case-control study. *Int J Occup Med Environ Health* [Internet] 2010;23(4):331–8 [Disponibile sur: http://www.imp.lodz.pl/home_en/publishing_office/journals/_ijomeh/&articleId=24270&l=EN].
- [19] Green A, Barak S, Shine L, Kahane A, Dagan Y. Exposure by males to light emitted from media devices at night is linked with decline of sperm quality and correlated with sleep quality measures. *Chronobiol Int* 2020;37(3):414–24.
- [20] Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. *Hum Reprod Update* 2017;23(4):371–89.
- [21] Wang JS, Xia PF, Ma MN, Li Y, Geng TT, Zhang YB, et al. Trends in the prevalence of metabolically healthy obesity among US adults, 1999–2018. *JAMA Netw Open* 2023;6(3):e232145.
- [22] Liu Y, Ding Z. Obesity, a serious etiologic factor for male subfertility in modern society. *Reproduction* 2017;154(4):R123–31.
- [23] Fariello RM, Pariz JR, Spaine DM, Cedenho AP, Bertolla RP, Fraietta R. Association between obesity and alteration of sperm DNA integrity and mitochondrial activity: obesity and sperm functional analysis. *BJU Int* 2012;110(6):863–7.
- [24] La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE. Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 2012;33(1):53–8.
- [25] Soubry A, Guo L, Huang Z, Hoyo C, Romanus S, Price T, et al. Obesity-related DNA methylation at imprinted genes in human sperm: results from the TIEGER study. *Clin Epigenetics* 2016;8(1):51.
- [26] Mushtaq R, Pundir J, Achilli C, Naji O, Khalaf Y, El-Toukhy T. Effect of male body mass index on assisted reproduction treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed* 2018;36(4):459–71.
- [27] Mumford SL, Johnstone E, Kim K, Ahmad M, Salmon S, Summers K, et al. A prospective cohort study to evaluate the impact of diet, exercise, and lifestyle on fertility: design and baseline characteristics. *Am J Epidemiol* 2020;189(11):1254–65.
- [28] Morgante G, Tosti C, Orvieto R, Musacchio MC, Piomboni P, De Leo V. Metformin improves semen characteristics of oligo-terato-asthenozoospermic men with metabolic syndrome. *Fertil Steril* 2011;95(6):2150–2.
- [29] W.H.O. Tobacco [Internet]. Disponibile sur : https://www.who.int/health-topics/tobacco#tab=tab_1.
- [30] Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette smoking and semen quality: a new meta-analysis examining the effect of the 2010 World Health Organization laboratory methods for the examination of human semen. *Eur Urol* 2016;70(4):635–45.
- [31] Olsen J, Rachootin P, Schiødt AV, Damsbo N. Tobacco use, alcohol consumption and infertility. *Int J Epidemiol* 1983;12(2):179–84.
- [32] Borgerding M, Klus H. Analysis of complex mixtures – cigarette smoke. *Exp Toxicol Pathol* 2005;57:43–73.
- [33] Jurasović J, Cvitković P, Pizent A, Čolak B, Telišman S. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. *BioMetals* 2004;17(6):735–43.
- [34] Wang X, Zhang J, Xu W, Huang Q, Liu L, Tian M, et al. Low-level environmental arsenic exposure correlates with unexplained male infertility risk. *Sci Total Environ* 2016;571:307–13.
- [35] de Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, et al. The environment and male reproduction: the effect of cadmium exposure on reproductive function and its implication in fertility. *Reprod Toxicol* 2017;73:105–27.
- [36] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Jensen MS, Toft G, Bonde JP. Is smoking a risk factor for decreased semen quality? A cross-sectional analysis. *Hum Reprod* 2007;22(1):188–96.
- [37] Zavos PM, Correa JR, Karagounis CS, Ahparaki A, Phoroglou C, Hicks CL, et al. An electron microscope study of the axonemal ultrastructure in human spermatozoa from male smokers and nonsmokers. *Fertil Steril* 1998;69(3):430–4.
- [38] Yeung CH, Tuttelmann F, Bergmann M, Nordhoff V, Vorona E, Cooper TG. Coiled sperm from infertile patients: characteristics, associated factors and biological implication. *Hum Reprod* 2009;24(6):1288–95.
- [39] Zalata AA, Ahmed AH, Allamaneni SSR, Comhaire FH, Agarwal A. Relationship between acrosin activity of human spermatozoa and oxidative stress. *Asian J Androl* 2004;6(4):313–8.
- [40] Shrivastava V, Marmor H, Chernyak S, Goldstein M, Feliciano M, Vigodner M. Cigarette smoke affects posttranslational modifications and inhibits capacitation-induced changes in human sperm proteins. *Reprod Toxicol* 2014;43:125–9.
- [41] Taha EA, Ezz-Aldin AM, Sayed SK, Ghandour NM, Mostafa T. Smoking influence on sperm vitality, DNA fragmentation, reactive oxygen species and zinc in oligoasthenoteratozoospermic men with varicocele. *Andrologia* 2014;46(6):687–91.
- [42] Gabrielsen JS, Tanrikut C. Chronic exposures and male fertility: the impacts of environment, diet, and drug use on spermatogenesis. *Andrology* 2016;4(4):648–61.
- [43] Sharma R, Biedenharn KR, Fedor JM, Agarwal A. Lifestyle factors and reproductive health: taking control of your fertility. *Reprod Biol Endocrinol* 2013;11(1):66.
- [44] Calogero A, Polosa R, Perdichizzi A, Guarino F, Vignera SL, Scarfia A, et al. Cigarette smoke extract immobilizes human spermatozoa and induces sperm apoptosis. *Reprod Biomed* 2009;19(4):564–71.

- [45] SHELKER NS, DELANEY PM, FOUTOLOS S, VAN VELDHoven K, RICCIERTI R, Brown R, et al. DNA Methylation as a long-term biomarker of exposure to tobacco smoke. *Epidemiology* 2013;24(5):712–6.
- [46] Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, Yamamoto Y, Drakakis P, et al. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urol Res* 2000;28(6):370–5.
- [47] Oyeyipo IP, Maartens PJ, du Plessis SS. In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. *Andrologia* 2014;46(8):887–92.
- [48] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril* 2012;98(6):1400–6.
- [49] Muthusami KR, Chinnaswamy P. Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 2005;84(4):919–24.
- [50] Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psychobehavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* 2011;95(1):116–23.
- [51] Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril* 2004;81(2):384–92.
- [52] Jensen TK, Gottschau M, Madsen JOB, Andersson AM, Lassen TH, Skakkebaek NE, et al. Habitual alcohol consumption associated with reduced semen quality and changes in reproductive hormones; a cross-sectional study among 1221 young Danish men. *BMJ Open* 2014;4(9):e005462.
- [53] Hansen ML, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Håkonsen LB, Ramlau-Hansen CH. Does last week's alcohol intake affect semen quality or reproductive hormones? A cross-sectional study among healthy young Danish men. *Reprod Toxicol* 2012;34(3):457–62.
- [54] Condorelli RA, Calogero AE, Vicari E, La Vignera S. Chronic consumption of alcohol and sperm parameters: our experience and the main evidences. *Andrologia* 2015;47(4):368–79.
- [55] Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *J Androl* 2012;33(4):515–28.
- [56] Centers for Disease Control and Prevention. Marijuana and public health. Data Stat [Internet] 2021 [Disponibile sur : <https://www.cdc.gov/marijuana/data-statistics.htm> 2021].
- [57] Lewis SEM, Rapino C, Di Tommaso M, Pucci M, Battista N, Paro R, et al. Differences in the endocannabinoid system of sperm from fertile and infertile men. *PLoS One* 2012;7(10):e47704.
- [58] Banerjee A, Singh A, Srivastava P, Turner H, Krishna A. Effects of chronic bhang (cannabis) administration on the reproductive system of male mice. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2011;92(3):195–205.
- [59] Dixit VP, Gupta CL, Agrawal M. Testicular degeneration and necrosis induced by chronic administration of cannabis extract in dogs. *Endocrinology* 1977;69(3):299–305.
- [60] Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson AM, Bang AK, Nordkap L, Skakkebaek NE, et al. Association between use of marijuana and male reproductive hormones and semen quality: a study among 1215 healthy young men. *Am J Epidemiol* 2015;182(6):473–81.
- [61] Barbonetti A, Vassallo MRC, Fortunato D, Francavilla S, MacCarrone M, Francavilla F. Energetic metabolism and human sperm motility: impact of CB1 receptor activation. *Endocrinology* 2010;151(12):5882–92.
- [62] Rossato M, Ion Popa F, Ferigo M, Clari G, Foresta C. Human sperm express cannabinoid receptor cb 1, the activation of which inhibits motility, acrosome reaction, and mitochondrial function. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):984–91.
- [63] Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, Toro G. Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med* 1974;290(16):872–4.
- [64] Cone EJ, Johnson RE, Moore JD, Roache JD. Acute effects of smoking marijuana on hormones, subjective effects and performance in male human subjects. *Pharmacol Biochem Behav* 1986;24(6):1749–54.
- [65] Thistle JE, Graubard BI, Braunlin M, Vesper H, Trabert B, Cook MB, et al. Marijuana use and serum testosterone concentrations among U.S. males. *Andrology* 2017;5(4):732–8.
- [66] Joesoef MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW. Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. *Ann Epidemiol* 1993;3(6):592–4.
- [67] Alghobary M, Mostafa T. Addiction and human male fertility: a systematic review and a critical appraisal. *Andrology* 2022;10(6):1073–95.
- [68] Das G. Cocaine abuse and reproduction. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1994;32(1):7–11.
- [69] Bracken MB, Eskenazi B, Sachse K, McSharry JE, Hellenbrand K, Leo-Summers L. Association of cocaine use with sperm concentration, motility, and morphology. *Fertil Steril* 1990;53(2):315–22.
- [70] Drobnis EZ, Nangia AK. Pain medications and male reproduction. *Adv Exp Med Biol* 2017;1034:39–57.
- [71] Verstegen RHJ, Wang G, Langenberg-Ververgaert KPS, Ren LY, Nulman I. Paternal exposure to recreational drugs before conception and its effect on live-born offspring: a scoping review. *Birth Defects Res* 2020;112(13):970–88.
- [72] Sagoe D, Molde H, Andreassen CS, Torsheim T, Pallesen S. The global epidemiology of anabolic-androgenic steroid use: a meta-analysis and meta-regression analysis. *Ann Epidemiol* 2014;24(5):383–98.
- [73] Parkinson AB, Evans NA. Anabolic androgenic steroids: a survey of 500 users. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38(4):644–51.
- [74] Perry HM, Wright D, Littlepage BN. Dying to be big: a review of anabolic steroid use. *Br J Sports Med* 1992;26(4):259–61.
- [75] El Osta R, Almont T, Diligent C, Hubert N, Eschwège P, Hubert J. Anabolic steroids abuse and male infertility. *Basic Clin Androl* 2016;26(1):2.
- [76] Dohle GR, Smit M, Weber RFA. Androgens and male fertility. *World J Urol* 2003;21(5):341–5.
- [77] Knuth UA, Maniera H, Nieschlag E. Anabolic steroids and semen parameters in bodybuilders. *Fertil Steril* 1989;52(6):1041–7.
- [78] Al Hashimi M. The deleterious effects of anabolic androgenic steroid abuse on sexual and reproductive health and comparison of recovery between treated and untreated patients: single-center prospective randomized study. *Andrologia* [Internet] 2022;54(11) [Disponibile sur : <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/and.14576>].
- [79] Slama R, Ballester F, Casas M, Cordier S, Eggesbø M, Iniguez C, et al. Epidemiologic tools to study the influence of environmental factors on fecundity and pregnancy-related outcomes. *Epidemiol Rev* 2014;36(1):148–64.
- [80] Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility? A systematic review. *Environ Health* 2017;16(1):82.
- [81] Eisenberg ML, Chen Z, Ye A, Buck Louis GM. Relationship between physical occupational exposures and health on semen quality: data from the longitudinal investigation of fertility and the environment (LIFE) study. *Fertil Steril* 2015;103(5):1271–7.
- [82] INVS – Santé publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire [Internet]. 2012 févr. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/2012/BEH-n-7-8-9-21-fevrier-2012>.
- [83] Ould Hamouda S, Perrin J, Achard V, Courbière B, Grillo JM, Sari-Minodier I. Association entre anomalies spermatiques et environnement professionnel chez les hommes consultant pour infertilité de couple. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2016;45(1):1–10.

- [84] INRS. DMS [Internet]. 2013. Disponible sur : www.inrs.fr/dms/inrs/Publication/NOETUDE-P2013-135-01/ns307.pdf.
- [85] Kim D, Kang MY, Choi S, Park J, Lee HJ, Kim EA. Reproductive disorders among cosmetologists and hairdressers: a meta-analysis. *Int Arch Occup Environ Health* 2016;89(5):739–53.
- [86] Pak VM, Powers M, Liu J. Occupational chemical exposures among cosmetologists: risk of reproductive disorders. *Workplace Health Saf* 2013;61(12):522–8.
- [87] Dupont C, Faure C, Sermondade N, Boubaya M, Eustache F, Clément P, et al. Obesity leads to higher risk of sperm DNA damage in infertile patients. *Asian J Androl* 2013;15(5):622–5.
- [88] Vabre P, Gatimel N, Moreau J, Gayrard V, Picard-Hagen N, Parinaud J, et al. Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: a narrative review of animal and human data. *Environ Health* 2017;16(1):37.
- [89] Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, et al. Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 2011;17(1):76–95.
- [90] Castel P, Simon P, Barbier M, Sunyach C, Tassistro V, Manzoni O, et al. Focus sur le système endocannabinoïde et la reprotoxicité du cannabis chez la femme à l'heure du débat sur sa dépenalisation en France. *Gynecol Obstet Fertil* 2020;48(4):384–92.
- [91] Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Radwan P, Bochenek M, et al. Lifestyle and semen quality: role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med* 2014;60(1):43–51.
- [92] 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* 2011;26(9):1525–2531.
- [93] 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* 2008;16(1):96–102.
- [94] Zhang RP, Zhao WZ, Chai BB, Wang QY, Yu CH, Wang HY, et al. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: an updated meta-analysis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2018;47(9):461–8.
- [95] ESHRE Task Force on Ethics and Law Dondorp W, de Wert G, Pennings G, Devroey P, et al. Lifestyle-related factors and access to medically assisted reproduction. *Hum Reprod* 2010;25(3):578–83.
- [96] Singh AK, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol* 2013;42:116–24.
- [97] Comstock IA, Kim S, Behr B, Lathi RB. Increased body mass index negatively impacts blastocyst formation rate in normal responders undergoing in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet* 2015;32(9):1299–304.
- [98] Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, et al. Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2019;25(4):439–51.
- [99] Hoek J, Schoenmakers S, Baart EB, Koster MPH, Willemssen SP, van Marion ES, et al. Preconceptional maternal vegetable intake and paternal smoking are associated with pre-implantation embryo quality. *Reprod Sci* 2020;27(11):2018–28.
- [100] Afeiche MC, Chiu YH, 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* 2016;31(3):563–71.
- [101] Committee on health care for underserved women. Exposure to toxic environmental agents [Internet]. Disponible sur : <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Health-Care-for-Underserved-Women/Exposure-to-Toxic-Environmental-Agents>.
- [102] Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN, et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynecol Obstet* 2015;131(3):219–25.
- [103] Norman RJ. 2015 RANZCOG Arthur Wilson memorial oration. "From little things, big things grow: the importance of periconception medicine". *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2015;55(6):535–40.
- [104] PNSE4. Consultation Plan Santé Environnement [Internet]. Disponible sur : http://www.consultation-plan-sante-environnement.gouv.fr/IMG/pdf/20048_pnse4.bat-2.pdf.
- [105] ANSES. Recommandations en vue de réduire l'exposition à 5 substances [Internet]. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-publie-ses-recommandations-en-vue-de-reduire-lexposition-a-5-substances>.