



HAL
open science

Analyse des expositions environnementales reprotoxiques chez les patients infertiles

Ségolène Prades, Claire Sunyach, Florence Bretelle, Irène Sari-Minodier,
Jeanne Perrin

► **To cite this version:**

Ségolène Prades, Claire Sunyach, Florence Bretelle, Irène Sari-Minodier, Jeanne Perrin. Analyse des expositions environnementales reprotoxiques chez les patients infertiles. *Environnement, Risques & Santé*, 2023, 22 (4), pp.299-304. 10.1684/ers.2023.1743 . hal-04401374

HAL Id: hal-04401374

<https://amu.hal.science/hal-04401374v1>

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.

Analyse des expositions environnementales reprotoxiques chez les patients infertiles

SÉGOLENE PRADES¹

CLAIRE SUNYACH²

FLORENCE BRETTELLE^{2,4,5}

IRÈNE SARI-MINODIER^{2,3,6}

JEANNE PERRIN^{1,2,3,7}

¹ Hôpitaux universitaires de Marseille
CHU La Conception
Centre clinico-biologique d'AMP-CECOS
147, bd Baille
13005 Marseille
France

<segolene.prades@ap-hm.fr>

<jeanne.perrin@univ-amu.fr>

² Hôpitaux Universitaires de Marseille

CHU La Conception
Plateforme CREER
13005 Marseille
France

<claire.sunyach@ap-hm.fr>

<florence.bretelle@ap-hm.fr>

<irene.sari-minodier@ap-hm.fr>

³ Aix Marseille Univ,

Avignon Université, CNRS,
IRD, IMBE
13005 Marseille
France

⁴ Aix Marseille Univ,

IRD, AP-HM, MEPHI, IHU
Méditerranée Infection
13005 Marseille
France

⁵ Hôpitaux universitaires de Marseille

CHU La Conception
Pôle femmes parents enfants
Service d'obstétrique
13005 Marseille
France

⁶ Hôpitaux universitaires de Marseille

CHU La Timone
Service de médecine et santé au travail
13005 Marseille
France

⁷ Hôpitaux universitaires de Marseille

CHU La Conception
Pôle femmes parents enfants
Laboratoire d'assistance médicale à la procréation - CECOS
13005 Marseille
France

Tirés à part :

J. Perrin

Résumé. Les expositions environnementales des couples souhaitant procréer peuvent impacter leurs chances de grossesse, le développement de leur enfant et sa santé future. Afin d'identifier les expositions reprotoxiques (ER) comportementales, domestiques, environnementales et professionnelles de couples infertiles, nous avons réalisé une étude prospective monocentrique auprès de 1 090 femmes (F) et hommes (H) consultant le centre d'assistance médicale à la procréation (AMP) des hôpitaux universitaires de Marseille. Ils répondaient à un questionnaire pour recueillir leurs différents types d'ER et la fréquence de l'intensité des expositions. Sur les 810 patients infertiles inclus, 96 % des F et 97 % des H présentaient au moins un facteur d'ER « reconnu » ou « suspecté » : 65 % en présentaient un à trois, dont les catégories les plus représentées étaient les expositions alimentaires (86 % des F et H), professionnelles masculines (63 % des H : solvants, chaleur), un index de masse corporelle (IMC) > 25 (52 % des H et 40 % des F) et des substances psychoactives (38 % des F et H). Nos résultats suggèrent que si la recherche individuelle de facteurs d'ER était réalisée chez tous les patients infertiles, la plupart pourraient agir sur un nombre limité de facteurs de risque modifiables, et ainsi améliorer leurs chances de grossesse spontanée et de succès en AMP.

Mots clés : assistance médicale à la procréation ; exposition environnementale ; infertilité.

Abstract.

Analysis of reprotoxic environmental exposures in infertile patients

The environmental exposures of couples wishing to procreate may impact their chances of pregnancy, the development of their child, and its future health. In order to identify the behavioural, domestic, environmental and occupational reprotoxic exposures (RE) of infertile couples, we conducted a prospective monocentric study of 1090 women (W) and men (M) consulting the assisted reproductive technique (ART) clinic at the University Hospitals in Marseille. They answered a questionnaire to collect their different types of RE and the frequency and intensity of exposure. Of the 810 infertile patients included, 96 % of the W and 97 % of the M had at least one "recognized" or "suspected" RE factor: 65% had between one and three, of which the most represented categories were dietary exposures (86 % of W and M), male occupational exposures (63 % of M: solvents, heat), a body mass index (BMI) > 25 (52% of M and 40 % of W) and psychoactive substances (38 % of W and M). Our results suggest that if the individual search for RE factors were performed in all infertile patients, most of them could act on a limited number of modifiable risk factors, and thus improve their chances of spontaneous pregnancy and success in ART.

Key words: assisted reproductive technique; environmental exposure; infertility.

Un nombre croissant de couples consultent en assistance médicale à la procréation (AMP) pour un désir de grossesse non satisfait. Le rapport de la Société européenne de reproduction humaine et d'embryologie (ESHRE) de février 2020 rapporte 1 432 cycles par million d'ha-

bitants en Europe, soit l'équivalent d'un couple en âge de procréer sur sept recevant un traitement d'AMP [1].

De nombreuses études ont mis en évidence chez la femme enceinte des impacts délétères de l'environnement comportemental (alcool, tabac, cannabis),

domestique (chimique et physique : plomb, polychlorobiphényles [PCB], tabagisme passif), et/ou professionnel (agriculture, coiffure), sur l'enfant à naître.

Ces travaux ont été réalisés dans le cadre de l'étude des origines développementales de la santé et de la maladie (DOHaD, *Developmental Origins Of Health And Disease*), qui s'intéresse à l'évolution de l'embryon, du fœtus et du nourrisson, sous l'influence constante de l'environnement dans lequel il se développe.

Un environnement maternel défavorable par un déséquilibre hormonal, du stress oxydant, des produits chimiques, des agents infectieux, peut entraîner des anomalies du placenta et des altérations épigénétiques. Ces modifications épigénétiques seraient impliquées dans l'altération de la santé ultérieure de la descendance. Une vision plus large de la DOHaD conduit ainsi à l'existence d'un « héritage épigénétique », au travers des lignées germinales, qui se transmettrait de façon transgénérationnelle [2-4].

Le concept de la POHaD (*Paternal Origins of Health And Disease*) porte, quant à lui, sur l'environnement paternel défavorable, pouvant affecter la qualité des gamètes, l'ADN spermatique et les marqueurs épigénétiques. Ceci entraînerait l'altération du développement du futur embryon et la santé à long terme de l'enfant [5, 6].

Ces constatations épidémiologiques, expérimentales et de recherche clinique ont motivé plusieurs sociétés savantes ou tutelles de santé nationales et internationales à émettre des recommandations en santé reproductive.

En 2013, l'*American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), en collaboration avec l'*American Society for Reproductive Medicine* (ASRM), explique que l'accumulation de données est suffisamment robuste sur les expositions aux produits chimiques toxiques et les effets indésirables sur la santé et demande que des mesures soient prises pour identifier et réduire les expositions aux agents chimiques toxiques chez les deux membres du couple infertile [7].

En 2014, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) propose des recommandations visant à réduire chez les femmes enceintes l'exposition à cinq substances chimiques reprotoxiques [8].

En 2016, la Fédération internationale de gynécologie et d'obstétrique (FIGO) recommande aux professionnels de santé reproductive « *de plaider en faveur des politiques de prévention des expositions aux produits chimiques toxiques, de travailler pour assurer une alimentation saine pour tous, d'intégrer la santé environnementale dans la pratique des soins et d'agir pour la justice environnementale* » chez les femmes enceintes [9].

La DOHaD et la POHaD montrent l'existence d'une continuité entre les expositions environnementales des parents et le développement depuis le stade embryonnaire jusqu'à l'âge adulte. Ce continuum apparaît comme

transgénérationnel : une exposition de mère (génération 0) affecte le fœtus (génération 1) ainsi que ses gamètes et, par conséquent, affecte la descendance du fœtus (génération 2), via des modifications épigénétiques.

Considérant ce continuum et les recommandations des sociétés savantes, il paraît justifié de s'intéresser à l'environnement des couples infertiles en AMP. La période pré-conceptionnelle constitue, en effet, une fenêtre critique pour les gamètes, la fusion de celles-ci et le bon développement de l'embryon.

Dans la littérature, l'impact des facteurs environnementaux sur les couples infertiles est traité très souvent en étudiant les expositions individuellement. Chez les hommes, de nombreuses publications montrent un impact délétère de l'exposition à divers facteurs toxiques (professionnels ou non) sur les paramètres spermatiques [10]. Chez les femmes, les articles étudient l'impact de ces expositions sur la réserve ovarienne, les variations hormonales et le nombre d'ovocytes recueillis lors de la ponction ovarienne pour fécondation *in vitro* (FIV) [11].

L'identification et la hiérarchisation des facteurs environnementaux reprotoxiques ont été décrites en 2019 par Teysseire *et al.* [12]. Nous nous sommes basés sur ces données pour réaliser une analyse de la littérature sur les impacts de ces expositions environnementales reprotoxiques sur la fertilité masculine et féminine, ainsi que sur les paramètres d'AMP. En tenant compte du niveau de preuve des publications sélectionnées, cette analyse nous a permis de classer les expositions reprotoxiques en facteurs de risque reprotoxiques « reconnus » ou « suspectés » [13].

Matériels et méthodes

Conception de l'étude

Nous avons mené une étude prospective et monocentrique entre juin 2018 et février 2020 au centre clinico-biologique d'AMP des hôpitaux universitaires de Marseille, France.

Population

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients qui ont consulté avant de recevoir un traitement AMP. Les critères d'inclusion étaient : les patients ayant une bonne compréhension de la langue française écrite, qui ont rempli le questionnaire et donné leur consentement écrit signé pour le traitement et l'analyse des données anonymisées. Les critères d'exclusion étaient : les patients qui ne maîtrisaient pas la langue française, qui n'ont pas rempli le questionnaire, ou qui ont refusé que les données les concernant soient incluses dans l'étude.

Questionnaire

Nous nous sommes servis des questionnaires de dépistage utilisés en routine dans notre centre d'infertilité pour tous les patients recevant un traitement d'AMP. Ces questionnaires (féminins et masculins) sont analysés en routine par la plateforme CREER (Couple, reproduction, enfant, environnement et risques) et ont été construits par le réseau des plateformes françaises de prévention en santé environnementale dédiées à la reproduction. Elles recueillent des informations sur les différents types d'expositions reprotoxiques, ainsi que sur la fréquence et l'intensité des expositions, par une approche qualitative et semi-quantitative. Les données issues des réponses aux questions ont été codées et saisies dans un tableau Excel après anonymisation.

Les facteurs de risque reprotoxiques identifiés ont été classés en deux catégories : les facteurs de risque reprotoxiques « reconnus » et « suspectés ».

Éthique

Le Comité d'éthique de l'université d'Aix Marseille a émis un avis favorable (N° 2018- 13-06-004) et l'analyse des données a été conforme au Règlement général sur la protection des données des hôpitaux universitaires de Marseille (N° 2020-27).

Résultats

Pendant la période d'inclusion, nous avons reçu 545 couples en consultation, et 405 ont été inclus dans cette étude (810 patients).

Caractéristiques de la population

Les femmes avaient un âge moyen de $32,9 \pm 4,8$ ans et 40 % étaient en surpoids ou obèses ; les hommes avaient $36,3 \pm 6,8$ ans et 53 % étaient en surpoids/obésité.

La durée moyenne de l'infertilité était de 3,5 ans ($\pm 2,4$ ans) ; 58 % des femmes n'avaient jamais été enceintes et 79 % des hommes n'avaient pas d'enfant. Parmi les 405 couples inclus, 61 % avaient suivi au moins un traitement d'AMP : au total, 93 inséminations, 158 FIV conventionnelles, 142 FIV avec micro-injection (ICSI) et 27 transferts d'embryons congelés ont été réalisés, ce qui a conduit à 33 % de grossesse clinique par transfert d'embryons. Les autres couples attendaient de commencer un traitement d'AMP (35 %) ou avaient arrêté le traitement (3 %) (une séparation du couple, six grossesses spontanées, cinq causes personnelles).

Fréquence et nature des facteurs de risque reconnus d'exposition reprotoxique auto-déclarés

Presque toutes les femmes et tous les hommes présentaient des facteurs de risque reconnus d'exposition reprotoxique, la plupart en nombre limité. La majorité des patients (65 %) ont déclaré un, deux ou trois facteurs de risque d'exposition reprotoxiques (*figure 1*).

Les facteurs reprotoxiques reconnus pris en compte étaient d'ordre comportemental : les substances psychoactives (alcool, tabac, cannabis, tabagisme passif) ; et d'ordre professionnel : exposition aux pesticides, solvants, hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), métaux lourds, à la fumée, au plomb et au travail de nuit.

Pour les facteurs de risque reprotoxiques suspectés, nous avons considéré : l'utilisation de narguilé, certains ingrédients et emballages alimentaires, le traitement par micro-ondes dans des récipients en plastique, un régime alimentaire non biologique et les produits d'hygiène et de beauté de routine.

Les facteurs de risque reprotoxiques liés à la manipulation professionnelle d'agents chimiques concernaient 27 % des patients, plus d'hommes que de femmes (31 % contre 24 %). Les cinq premiers facteurs de risque reconnus ou suspectés chez les hommes résultant d'une exposition professionnelle étaient les produits de nettoyage (37 %), les peintures, teintures et encres (24 %), les solvants (18 %), le ciment (16 %) et les produits/carburants pétroliers au même niveau que la fumée de soudure (12 %). Les trois principaux facteurs de risque professionnels reconnus ou suspectés pour les femmes étaient la manipulation de produits de nettoyage (65 %), recherche, laboratoire, physique, chimie (hors industrie), coiffure (31 %) et solvants (2 %).

La distribution de la nature des facteurs de risque reprotoxiques reconnus déclarés par les patients est illustrée en *figure 2*. Les principaux facteurs de risque reprotoxiques chez les hommes étaient l'exposition aux solvants, à la chaleur, aux substances psychoactives et associées, et un index de masse corporelle (IMC) supérieur à 25. Les principaux facteurs de risque reprotoxiques chez les femmes étaient l'exposition à une mauvaise qualité de l'air intérieur, aux composés organiques volatils (COV), aux substances psychoactives et connexes, et un IMC supérieur à 25.

Discussion

Nous avons montré que 96 % des femmes, 97 % des hommes et 93 % des couples déclarent un facteur de risque reconnu ou suspecté d'exposition reprotoxique. Un nombre limité de facteurs de risque a été enregistré

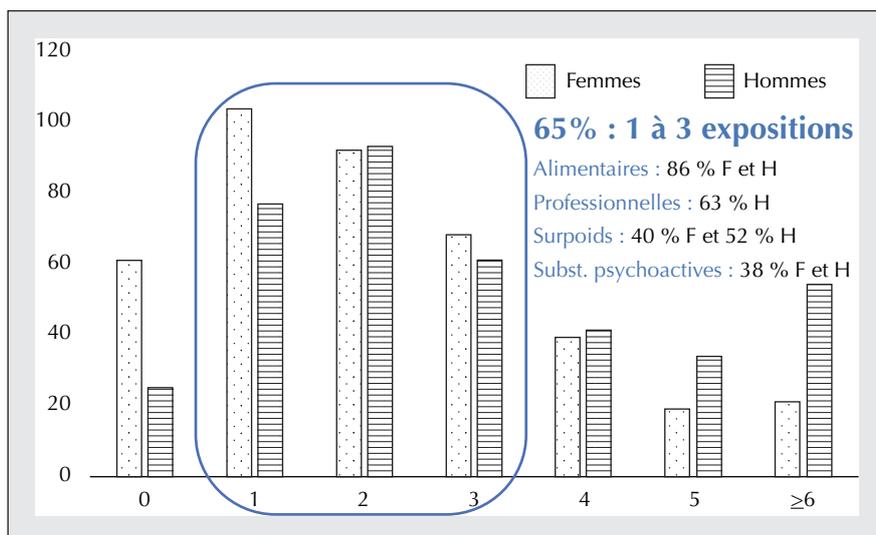


Figure 1. Nombre d'expositions reprotoxiques déclarées.

Figure 1. Number of self-declared reprotoxic exposures.

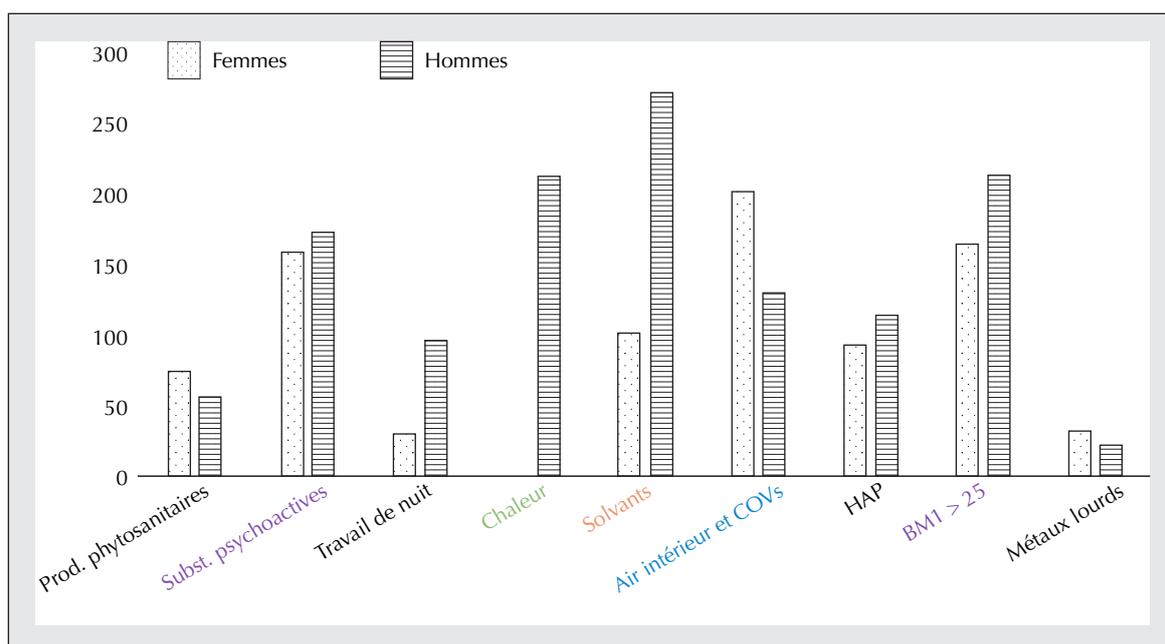


Figure 2. Catégories d'expositions reprotoxiques « reconnues » déclarées.

Figure 2. Categories of self-declared "recognised" reprotoxic exposures.

chez la majorité des patients (un, deux ou trois facteurs de risque chez 65 % des patients).

Les hommes étaient plus souvent exposés que les femmes à des facteurs de risque professionnels, tels que les solvants et la chaleur ambiante, et les femmes étaient plus souvent exposées que les hommes à une mauvaise qualité de l'air intérieur et à des COV. La majorité des

facteurs de risque d'exposition reprotoxique trouvés sont donc modifiables, notamment les expositions alimentaires, professionnelles, le surpoids et les substances psychoactives.

Les caractéristiques de la population sont représentatives de la population infertile recevant un traitement AMP.

Il est important de noter que la population étudiée est globalement représentative des couples stériles qui reçoivent un traitement d'AMP en France et dans les pays industrialisés. L'âge, l'IMC et le niveau d'éducation sont similaires à ceux trouvés dans la littérature sur les patients recevant un traitement d'AMP, selon l'Agence de la biomédecine (ABM) en 2016, l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee) en 2017 et des études françaises et américaines (âge moyen des femmes et des hommes, respectivement 32,9 ans contre 34,7-34,9 ans et 36,3 ans contre 36,6-37,5 ans). L'IMC des femmes et des hommes de notre étude (40 % et 53 % en surpoids ou obèses) est en accord avec les données de la population générale française selon Santé publique France (41 % et 46 % de la même classe d'âge) et des cohortes pré-conceptionnelles américaine et française publiées en 2018 et 2015 (IMC moyen : 24,6 *versus* 24,7 pour les femmes et 27,5 *versus* 26,2 kg/m² pour les hommes).

Près de la moitié de la population fume ou est en surpoids

Il existe quelques publications sur les patients infertiles et leur environnement [14-16]. En ce qui concerne les substances psychoactives et associées, les résultats de ces études ont montré que la consommation de tabac et de cannabis était plus élevée chez les hommes que chez les femmes, ce que confirme notre analyse. Les facteurs de risque liés à l'exposition au tabac dans notre population infertile sont plus élevés ou similaires à ceux des études publiées précédemment (30 % des hommes fument plus de 10 cigarettes par jour contre 26 % dans notre étude). La consommation de cannabis est équivalente à celle observée chez les autres patients infertiles. Pour la consommation d'alcool, Santé publique France a défini une nouvelle référence en 2017 pour limiter les risques sur sa santé : ne pas consommer plus de dix verres standards par semaine, pas plus de deux verres standards par jour et avoir des jours dans la semaine sans consommation d'alcool.

Au total, près de la moitié de notre population fumait ou était en surpoids. Paradoxalement, le tabac et le poids sont perçus par les couples infertiles comme les facteurs les plus importants influençant la fertilité, tandis que les facteurs environnementaux (expositions domestiques, à l'exclusion du régime alimentaire, des substances psychoactives et du poids) sont considérés comme les moins importants.

Conclusion

L'étude présentée montre que 93 % des couples recevant un traitement AMP – 97 % des hommes et 96 % des femmes – sont exposés à au moins un facteur de risque reconnu ou suspecté de reprotoxicité. Les facteurs de risque les plus courants peuvent être modifiés par un changement de comportement. Nos résultats suggèrent que si la recherche de facteurs de risque d'exposition reprotoxique pour chaque patient infertile était effectuée avant le traitement d'AMP, la plupart des patients pourraient être informés et agir sur nombre de facteurs modifiables. L'efficacité de la réduction de ces expositions sur les résultats des AMP nécessite davantage d'études cliniques interventionnelles utilisant des biomarqueurs d'exposition. Néanmoins, comme l'affirment plusieurs sociétés internationales de professionnels de la santé reproductive, le but recherché est non seulement d'améliorer les résultats des traitements AMP, mais aussi les chances de grossesse spontanée, le déroulement de la grossesse, et la santé de l'enfant et de la famille.

Remerciements et autres mentions

Financement : la plateforme CREER reçoit des financements de la Région SUD et de l'Agence régionale de santé PACA pour son fonctionnement de soin ; **liens d'intérêts** : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. De Geyter C, Calhaz-Jorge C, Kupka MS, et al. ART in Europe, 2015: results generated from European registries by ESHRE. *Hum Reprod Open* 2020 ; 2020 : hoz038.
2. SF-DOHAD. *SF-DOHAD - Qui sommes nous ?* <http://sf-dohad.fr/>
3. Charles MA. Importance de la théorie des origines développementales de la santé (DOHAD) pour les inégalités sociales de santé. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2013 ; 61 : S133-8.
4. Chiapperino L. L'épigénétique et le concept DOHAD. Vers de nouvelles temporalités de la médecine « personnalisée » ? *Rev Méd Suisse* 2017 ; 13 : 334-6.
5. Lane M, Robker RL, Robertson SA. Parenting from before conception. *Science* 2014 ; 345 : 756-60.
6. Soubry A. POHAD: why we should study future fathers. *Environ Epigenet* 2018 ; 4 : dvy007.
7. Committee Opinion No. 575: Exposure to toxic environmental agents. *Obstet Gynecol* 2013 ; 122 : 931.
8. Anses. *Recommandations en vue de réduire l'exposition à cinq substances reprotoxiques et/ou perturbatrices endocriniennes*. 2014. <https://www.anses.fr/fr/content/lanses-publie-ses-recommandations-en-vue-de-reduire-lexposition-a-cinq-substances>

9. Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, et al. *Appel de la FIGO sur l'impact des produits chimiques toxiques sur la santé reproductive*. 2015. https://prhe.ucsf.edu/sites/g/files/tkssra341/f/French_FIGO_Opinion.pdf
10. Rehman R, Zahid N, Amjad S, Baig M, Gazzaz ZJ. Relationship between smoking habit and sperm parameters among patients attending an infertility clinic. *Front Physiol* 2019 ; 10 : 1356.
11. Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: an overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil (Camb)* 2019 ; 22 : 2-25.
12. Teysseire R, Brochard P, Sentilhes L, Delva F. Identification and prioritization of environmental reproductive hazards: a first step in establishing environmental perinatal care. *Int J Environ Res Public Health* 2019 ;16 : 366.
13. Prades S, Sunyach C, Courbiere B, et al. In infertile patients, risk factors for environmental reprotoxic exposure are widespread, limited in number and modifiable. *Hum Reprod* 2022 ; 37 : 876.
14. Messerlian C, Williams PL, Ford JB, et al. The Environment and Reproductive Health (EARTH) study: a prospective preconception cohort. *Hum Reprod Open* 2018 ; 2018 : hoy001.
15. Alvarez S, Devouche E. First French national survey on lifestyle and toxic factors in infertile couples. *Gynecol Obstet Fertil* 2012 ; 40 : 765-71.
16. Domar AD, Conboy L, Denardo-Roney J, Rooney KL. Lifestyle behaviors in women undergoing in vitro fertilization: a prospective study. *Fertil Steril* 2012 ; 97 : 697-701.e1.