

# FERTILITÉ ET ENVIRONNEMENT



Source : InVS

La fertilité est l'aptitude à se reproduire ; elle se définit comme la capacité, pour un homme, une femme ou un couple, à obtenir une naissance vivante. L'infertilité est le fait de ne pas avoir obtenu de conception après 12 ou 24 mois de tentative<sup>1</sup>. La fertilité se distingue de la fécondité, qui est

un indicateur démographique quantitatif, et qui correspond au nombre d'enfants par femme dans une population donnée.

En France, les données épidémiologiques sur la fertilité sont partielles et incertaines<sup>1</sup>. Deux grandes études ont tenté de mesurer le taux d'infertilité en France : celui-ci variait de 18% à 24% après 12 mois sans contraception, et de 8% à 11% après 24 mois. Un couple sur 4 à 6 serait donc concerné par une infécondité involontaire d'un an, ce qui constitue un problème de santé non négligeable<sup>2</sup>.

Les principales causes d'infertilité sont l'âge tardif de la femme, des anomalies hormonales ou anatomiques chez l'homme et/ou chez la femme, une baisse de la qualité et/ou de la quantité de sperme, des maladies chroniques (obésité, diabète, par exemple). L'infertilité peut donc avoir une origine masculine, féminine, ou mixte : dans ce cas, il existe chez chacun des deux partenaires une anomalie qui explique l'infertilité du couple. Certaines maladies infectieuses, souvent sexuellement transmissibles, peuvent également être cause d'infertilité chez la femme ou chez l'homme (salpingite et endométrite chez la femme, infection et inflammation des testicules, de l'épididyme et des glandes annexes chez l'homme).

En plus des causes physiologiques et infectieuses souvent évoquées, des facteurs environnementaux et comportementaux peuvent également être responsables d'une baisse de la fertilité d'un couple. Certains sont avérés (consommation de tabac et d'alcool, par exemple), alors que d'autres ne sont encore que suspectés : c'est le cas des perturbateurs endocriniens, de certains métaux, ou de la pollution atmosphérique, par exemple. Depuis les années 90, on constate une augmentation des consultations pour infertilité, des malformations de l'appareil urogénital du petit garçon (cryptorchidie, hypospadias), une augmentation de l'incidence du cancer du testicule, une diminution de la qualité du sperme, etc. Pour certaines de ces anomalies, il existe des disparités entre régions de France, et entre pays européens. C'est pourquoi le rôle des facteurs environnementaux, et notamment celui des perturbateurs endocriniens, est évoqué dans l'apparition de troubles de la fertilité.

Dans 15 à 30% des cas, la cause de l'infertilité peut également rester inconnue.

## L'infertilité : définitions et indicateurs

La **fécondité** est un indicateur démographique : il correspond au nombre moyen d'enfants par femme dans une population donnée. En 2011, le taux de fécondité en France était de 2,01 enfants par femme, un des plus importants en Europe. Ce taux ne permet cependant pas de rendre compte de la **fertilité**, qui constitue une notion qualitative plutôt que quantitative : elle correspond à la capacité biologique à se reproduire, c'est-à-dire à obtenir une naissance vivante. La fertilité est donc un indicateur de santé. Les troubles de la fertilité se distinguent de la **stérilité**, qui est l'incapacité totale à procréer, identifiable par la réalisation d'examen biologiques. Il existe de nombreux cas d'**infertilité**, ou d'« **hypo-fertilité** », qui se définissent en pratique par le fait de ne pas avoir obtenu de conception après 12 ou 24 mois de tentative. Il ne s'agit cependant pas d'un état pathologique donnant lieu à des symptômes particuliers : l'infertilité n'est donc détectable que dans les cas de tentatives de conception sans succès.

### Indicateurs utilisés pour mesurer la fertilité

L'infertilité peut avoir une origine féminine (33% des cas selon une étude française de 1991<sup>3</sup>), masculine (20% des cas), ou mixte (39% des cas, chacun des deux partenaires présentant alors une anomalie de la fertilité). Il existe des indicateurs de fertilité spécifiques de l'homme, de la femme, ou du couple, utilisés lors de bilans de fertilité ou d'études sur le sujet.

Les principaux indicateurs de **fertilité du couple** sont :

- **l'infécondité involontaire** : c'est l'absence de grossesse pendant une durée donnée chez un couple ayant des rapports sexuels sans contraception.
- **le délai nécessaire pour concevoir (DNC)** : c'est le nombre de mois ou de cycles menstruels avec des rapports sexuels sans contraception s'étant écoulés avant l'obtention d'une grossesse. Plus ce délai est long, moins la fertilité est bonne. C'est l'indicateur le plus fréquemment utilisé dans les études mesurant la fertilité des couples.

Les indicateurs de **fertilité masculine** utilisés sont mesurés grâce au spermogramme, et sont relatifs à la quantité et/ou à la qualité du sperme :

- **la concentration spermatique**, en millions de spermatozoïdes par millilitre,
- **la mobilité spermatique**, en pourcentage de spermatozoïdes mobiles,
- **la qualité morphologique**, en pourcentage de spermatozoïdes ayant une forme normale.

Les indicateurs de la **fertilité féminine** sont plus difficiles à mesurer. Il s'agit de :

- la **réserve ovarienne** : c'est le nombre de follicules présents dans l'ovaire, représentatif de la capacité des ovaires à produire des ovules de bonne qualité. Le dosage sanguin de l'hormone anti-müllérienne (ou AMH) permet d'obtenir une bonne estimation de cette réserve. Celle-ci dépend fortement de l'âge de la femme : la réserve ovarienne diminue quand l'âge augmente.
- divers **paramètres hormonaux**, tels que le taux de FSH (Follicule Stimulating Hormone), sécrétée par l'hypophyse
- la durée et la régularité du **cycle menstruel**
- divers **paramètres biologiques** individuels : courbe de température, croissance du follicule au cours du cycle, épaisseur de la muqueuse utérine, perméabilité tubaire, etc.

### L'infertilité en France

En France, deux grandes enquêtes ont tenté de mesurer la fréquence de l'infertilité, selon deux méthodologies différentes : l'enquête nationale périnatale en 2003, et l'étude Obseff (observatoire épidémiologique de la fertilité en France) en 2007-2008. Elles montrent que le pourcentage de couples n'ayant pas obtenu de grossesse serait de l'ordre de 18% à 24% après un an sans contraception, et de 8% à 11% après deux ans<sup>2</sup>. Il s'agit donc d'un problème de santé non négligeable.

### Les facteurs de risque cliniques et biologiques d'infertilité

Le principal facteur de risque d'infertilité est l'âge avancé, notamment celui de la femme. La réserve ovarienne, diminue régulièrement à partir de 25 ans et surtout après 35 ans, ce qui réduit les possibilités de grossesse. Hormis l'âge, certaines pathologies ou anomalies physiologiques peuvent être responsables d'une diminution de la fertilité, chez l'homme comme chez la femme (tableau 1).

Tableau 1. Causes d'infertilité non environnementales

Type de causes	Femme	Homme
Générales	Pathologies du système hypothalamo-hypophysaire* ➤ Anomalies hormonales avec conséquences sur l'ovulation ou la fabrication des spermatozoïdes	
Physiologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insuffisance ovarienne (augmente avec l'âge)</li> <li>• Syndrome des ovaires polykystiques*</li> <li>• Endométriose*</li> <li>• Polypes/fibromes utérins</li> </ul>	Perturbations de la spermatogénèse souvent dues à une altération génétique : diminution de la quantité de sperme et de spermatozoïdes, de la mobilité des spermatozoïdes, anomalies anatomiques de spermatozoïdes
Infectieuses	Infections sexuellement transmissibles à Chlamydia, gonorrhée ou blennorrhagie (Neisseria gonorrhoea)	
	Obstruction des trompes	Anomalies de l'épididyme, des spermatozoïdes

Source: Inserm/Agence de la biomédecine<sup>1</sup>, exploitation ORS Rhône-Alpes

Cependant, dans 15 à 30% des cas, l'infertilité reste inexpliquée. Le rôle de certains facteurs environnementaux ou comportementaux est alors évoqué : pour certains, il a été clairement démontré, et pour d'autres, il est seulement suspecté. Les troubles de la fertilité peuvent donc avoir des origines variées, mais les différentes causes d'infertilité ne s'excluent pas mutuellement : un cas d'infertilité peut

résulter de plusieurs facteurs, à la fois environnementaux et génétiques, par exemple.

### Les facteurs de risque environnementaux ou comportementaux impliqués dans la fertilité

Compte tenu des difficultés méthodologiques rencontrées dans l'étude des facteurs environnementaux sur la fertilité chez l'homme, peu d'études de bonne qualité sont disponibles. Les connaissances scientifiques actuelles résultent essentiellement d'études récentes, du fait du développement de nouveaux outils tels que les biomarqueurs d'exposition\*.

◇ Facteurs d'exposition ou comportements individuels dont l'association avec une altération de la fertilité est bien établie<sup>1</sup> :

#### La consommation de tabac

Fumer provoque une diminution de la fertilité, chez la femme (diminution de la réserve ovarienne) comme chez l'homme (altération des caractéristiques spermatiques, diminution de la concentration spermatique de 10 à 20%), et notamment un allongement du délai nécessaire pour concevoir (DNC).

L'exposition au tabac pendant la vie intra-utérine cause aussi des altérations de la fertilité chez le futur garçon (puberté précoce, volume testiculaire diminué, concentration spermatique diminuée) et une augmentation du DNC.

#### La consommation d'alcool

Une forte consommation chronique d'alcool diminue d'une part la libido, et allonge le DNC d'autre part, notamment par l'altération des caractéristiques spermatiques chez l'homme, et par l'augmentation du risque de cycles irréguliers et d'anovulation (absence d'ovulation) chez la femme.

#### Le surpoids / l'obésité\*

Le surpoids ou l'obésité de l'homme ou de la femme ont été identifiés comme des facteurs allongeant le DNC. Chez la femme, le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation : il est multiplié par 1,3 pour un indice de masse corporelle (IMC) compris entre 24 et 25,9 kg/m<sup>2</sup>, et par 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup>. Chez l'homme, la plupart des études ont mis en évidence une altération des paramètres spermatiques associée à un IMC élevé.

#### Les métaux lourds

Les expositions au plomb et au cadmium sont liées à une baisse de la fertilité : l'exposition masculine au plomb est associée à une modification des caractéristiques spermatiques, augmentant ainsi le risque d'infertilité involontaire. Le cadmium, agissant comme un perturbateur endocrinien (voir section suivante), est également susceptible d'influencer la fertilité des couples.

◇ Facteurs d'exposition environnementaux dont l'association avec une altération de la fertilité est suspectée :

#### Les pesticides

Il existe de nombreuses familles de pesticides, dont certaines (les plus persistantes dans l'environnement)

sont aujourd'hui interdites d'usage. Des liens ont été établis entre l'exposition (principalement professionnelle) à certains pesticides anciennement utilisés (notamment le dibromochloropropane ou DBCP) et une baisse de la fertilité masculine par atteinte des caractéristiques spermatiques. Cependant de nombreuses incertitudes persistent encore sur les liens entre ces anciens pesticides et la fertilité féminine, ainsi qu'entre les pesticides utilisés actuellement et la fertilité.

### Les polluants organiques persistants : dioxines, PCB,...

Une association entre les niveaux de polychlorobiphényles (PCB) dosés dans le sang du cordon ombilical et un allongement du DNC a été mise en évidence au sein de plusieurs cohortes<sup>4</sup>. Il est donc suggéré que l'exposition aux PCB diminue la probabilité de grossesse.

Quelques études suggèrent qu'une exposition aux dioxines aurait pour conséquence une diminution de la fertilité et de la concentration spermatique.

### Les solvants

L'exposition, notamment professionnelle, à certains éthers de glycol, provoque une baisse des fertilités masculine et féminine. Bien qu'ils soient potentiellement réversibles, les effets de ces substances peuvent perdurer plusieurs années.

### Les rayonnements ionisants

Ils affectent la spermatogénèse et la réserve ovarienne, et ont donc potentiellement un impact sur la fertilité, même si peu d'études se sont intéressées aux effets à faibles doses. En revanche, la question reste pertinente à des doses plus élevées, notamment dans le cas de sujets traités par radiothérapie ou en milieu professionnel.

Pour ces expositions environnementales, même si l'association avec une baisse de la fertilité est fortement suggérée, le lien n'est toujours pas établi avec certitude et nécessite des études complémentaires pour préciser leur rôle.

Enfin, de nombreuses hypothèses sont à l'étude aujourd'hui. C'est le cas de la pollution atmosphérique, des composés perfluorés, ou encore de substances connues pour avoir un effet perturbateur endocrinien, telles que les phtalates ou le bisphénol A. Ces deux substances sont notamment suspectées d'altérer, chez l'homme, les caractéristiques spermatiques et les taux hormonaux. Les phtalates sont en plus suspectés d'être responsables, chez le garçon, de malformations de l'appareil reproducteur dues à des expositions *in utero*, et de puberté précoce chez la fille<sup>5</sup>.

Certaines expositions peuvent avoir des **effets transgénérationnels** : les effets apparaissent chez les enfants des personnes exposées, soit peu de temps après l'exposition (cas des malformations), soit plusieurs années après (cancers, infertilité). Pendant la période intra-utérine, la sensibilité aux PE serait exacerbée.

## Les perturbateurs endocriniens et le syndrome de dysgénésie testiculaire

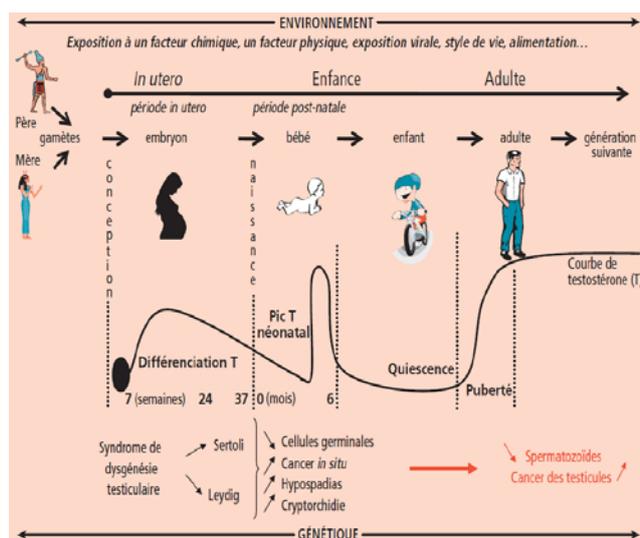
Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances caractérisées par leur capacité à interférer avec le système hormonal, qui régule, entre autres, les fonctions sexuelles et de reproduction.

Depuis plusieurs années, une hypothèse forte existe sur le rôle des PE dans l'apparition et l'augmentation récente de plusieurs troubles liés à l'appareil reproducteur masculin : le syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS). Identifié au début des années 2000<sup>6</sup> (Figure 1), il se base sur l'hypothèse qu'un ensemble de troubles de l'appareil reproducteur masculin pourrait avoir pour origine commune une perturbation hormonale survenue pendant la vie foetale. Cette perturbation entraînerait des anomalies du développement pouvant avoir pour conséquences : des malformations de l'appareil reproducteur à la naissance (cryptorchidies, hypospadias), un risque plus élevé de cancer du testicule à l'âge adulte, ainsi qu'une altération de la spermatogénèse, modifiant ainsi potentiellement la fertilité.

Cette hypothèse, bien que toujours discutée, est supportée par les observations récentes en France, de la baisse de la qualité du sperme et des concentrations spermatiques<sup>7</sup>. Celles-ci étant inexpliquées et inégalement réparties géographiquement, l'exposition environnementale à des PE dans l'existence de ce syndrome est fortement suspectée.

Les hypothèses concernant l'effet des PE sur la fertilité féminine sont beaucoup moins avancées. Cet effet existe pourtant très probablement, comme le montre l'exemple historique du Distillène® : ce médicament a été administré aux femmes enceintes des années 50 aux années 70, et a eu un impact sur la fertilité des filles exposées *in utero*.

Figure 1 : Syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS)



Source : Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°7-8-9, 2012. Fertilité et cancer du testicule<sup>8</sup>

## En Rhône-Alpes

Le registre des malformations congénitales en Rhône-Alpes (REMERA) recense les cas de malformations sur quatre départements rhônalpins : la Loire, l'Isère, le Rhône et la Savoie. Entre 1982 et 2009, les cas recensés d'hypospadias ont doublé, passant de 5 cas pour 10 000 naissances à 10 cas pour 10 000. Des expositions aux PE et aux pesticides sont évoquées pour expliquer cette tendance.

### La fertilité en France : surveillance et réglementation

#### L'Institut de veille sanitaire et l'Agence de la biomédecine

Plus largement que la fertilité seule, l'InVS assure la surveillance de la fonction reproductive humaine. Celle-ci vise à analyser les évolutions temporelles et spatiales des trois indicateurs du TDS : qualité du sperme, cancer du testicule, et malformations urogénitales du garçon. Concernant la fonction de reproduction féminine, la surveillance des taux de puberté précoce est actuellement à l'étude.

Depuis 2006, chaque tentative d'assistance médicale à la procréation (AMP)\* est enregistrée au sein d'un registre géré par l'Agence de la biomédecine. Dans ce cadre, une fiche d'information est renseignée sur les couples concernés, et comprend, entre autres, deux spermogrammes pour chaque homme ; les résultats de ceux-ci sont un outil précieux de surveillance de la qualité du sperme en France.

#### La réglementation

Le nouveau règlement européen classe les substances « toxiques pour la reproduction » en 3 catégories (1A, 1B et 2), selon le niveau de preuve correspondant à leur toxicité. Il s'agit de substances ayant des effets néfastes sur la fonction sexuelle et la fertilité des hommes et des femmes adultes, ainsi que des effets indésirables sur le développement de leurs descendants<sup>10</sup>.

Les substances classées en catégorie 1A présentent une toxicité avérée pour la reproduction humaine (le plomb), et les substances classées 1B une toxicité présumée (ex: cadmium), avec notamment la mention de danger H360f : « peut nuire à la fertilité ». Les substances classées en catégorie 2 sont suspectées d'être toxiques pour la reproduction, avec notamment la mention de danger H361f : « susceptible de nuire à la fertilité » (le bisphénol A).

## Bibliographie

1. Inserm, Agence de la biomédecine. Les troubles de la fertilité. Etat des connaissances et pistes pour la recherche. Décembre 2012.
2. Slama, *et al.* La fertilité des couples en France. BEH n°7-8-9, 21 février 2012, pp.87-91.
3. Thonneau, *et al.* Incidence and main causes of infertility in a resident population of three French regions (1988-1989). *Human Reproduction*. 1991, 6(6), pp.811-816.
4. Chevrier 2012, *et al.* Exposure to organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls, seafood consumption and time-to-pregnancy in the PELAGIE cohort. *Epidemiology*. 2013, 24(2), pp.251-260.
5. Inserm. Reproduction et environnement. Expertise collective. Synthèse. 2011.
6. Skakkebaek, *et al.* Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Human Reproduction*. 2001, 16(5), pp.972-978.
7. Rolland, *et al.* Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26 609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Human Reproduction*. 2013, 28(2), pp.462-470.
8. Walscharts, *et al.* Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. BEH n°7-8-9, 21 février 2012, pp.110-114.
9. Ministère de l'Ecologie, de l'Energie, du Développement durable et de la Mer. 2e Plan National Santé Environnement.
10. Institut National de Recherche sur la Sécurité (INRS). Produits chimiques cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire. E976, 2012.

## Pour en savoir plus

L'Institut de Veille Sanitaire (InVS)  
Dossier Reproduction et Environnement  
<http://www.invs.sante.fr>

Agence nationale de la sécurité sanitaire, de l'environnement, et du travail  
<http://www.anses.fr>

Agence de la biomédecine  
<http://www.agence-biomedecine.fr/>

Le ministère en charge de la santé  
<http://www.sante.gouv.fr>

## Définitions utiles

**Assistance médicale à la procréation** : consiste à manipuler un ovule et/ou un spermatozoïde pour procéder à une fécondation. Les différentes techniques utilisées sont l'insémination artificielle, la fécondation in vitro (FIV) et la fécondation in vitro avec micro-injection du spermatozoïde (FIV-ICSI). *Source : Inserm*

**Biomarqueur d'exposition** : paramètre qui reflète la réponse biologique à une exposition. En le mesurant, il permet de révéler l'exposition présente ou passée d'un individu à un agent chimique, biologique ou physique.

Le **surpoids** et l'**obésité** se définissent comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle. L'**indice de masse corporelle** (IMC) est couramment utilisée pour estimer le surpoids et l'obésité. Il correspond au poids divisé par le carré de la taille, exprimé en kg/m<sup>2</sup>. L'OMS définit le surpoids comme un IMC égal ou supérieur à 25 et l'obésité comme un IMC égal ou supérieur à 30. *Source : OMS*

**Endométriose** : maladie gynécologique liée à la présence de tissu semblable à la muqueuse utérine en dehors de l'utérus. Différents organes peuvent être touchés. *Source : Inserm*

**Syndrome des ovaires polykystiques** : augmentation inhabituelle de la production d'androgènes (hormones mâles) dans les ovaires, perturbant la production d'ovules, qui se transforment en kystes et qui s'accumulent dans les ovaires.

**Système hypothalamo-hypophysaire** : système composé de deux glandes, l'hypophyse et l'hypothalamus, situées dans le cerveau et fonctionnant par échange d'informations hormonales et nerveuses.