Revues générales

Perturbateurs endocriniens : un nouvel outil pour évaluer l'exposition des couples infertiles

RÉSUMÉ : Les effets délétères des perturbateurs endocriniens (PE) sur la santé en général et sur la santé reproductive en particulier, ont des niveaux de preuve de plus en plus pertinents. Ces effets peuvent être réversibles en dehors de l'exposition pendant la grossesse mais deviennent irréversibles pendant la grossesse en modifiant l'expression des gènes du fœtus exposé. Le but de cet article est d'identifier les expositions des couples infertiles et d'améliorer leur information pour prévenir les effets des polluants sur leur fertilité et sur la descendance à l'aide d'un questionnaire disponible pour tous les couples consultants en PMA depuis octobre 2021. Au total, 3 875 réponses ont été collectées. Ce questionnaire est simple, rapide, pédagogique pour développer l'intérêt des patients à prévenir leurs expositions aux polluants. Cette étude montre des différences de connaissance sur l'exposition aux polluants de l'environnement entre patients infertiles et témoins, mais aussi au sein de la population infertile.

P. MIRAKIAN[1], F. SIBEUD[1], M. BRIET[1], V. BIED-DAMON[1], J.-B. PRETALLI[1], M. DONADIEU[1], E. FRAISON[2]
[1] Département de la médecine reproductive, hôpital privé Natecia, LYON.
[2] CHU de Lyon, BRON.

Définition

La définition du perturbateur endocrinien est difficile à établir du fait d'un mécanisme d'action complexe sur la santé. La définition officielle est celle proposée par la World Health Organization (WHO) en 2012 [1]. Il s'agit de substances chimiques exogènes qui interfèrent avec notre système endocrinien avec un tropisme particulier pour les hormones stéroïdes et les hormones thyroïdiennes. Elles peuvent avoir un effet sur l'expression des gènes à l'origine d'un effet transgénérationnel [2, 3]. Le détail des mécanismes d'action sont décrits dans plusieurs publications [4].

Les PE sont ubiquitaires [5]. On les trouve dans la **chaîne alimentaire *via* la pollution des sols et des cours d'eau** (pesticides, dioxines, et polychlorobiphényles), dans les emballages (bisphénol A, phthalates et substances polyfluoroalkylées). Ils sont aussi dans l'air intérieur sous forme de parfums d'ambiance, produits d'entretien, tabagisme passif (retardateurs de flamme, composants organiques volatiles, alkylphénols, nonylphénols et triclosan). Ils sont présents dans les produits d'hygiène et les cosmétiques (BPA, phtalates et parabènes) [6-8]. N'oublions pas le **tabac et l'alcool** qui sont des réservoirs de perturbateurs endocriniens (pesticides, dioxines, cadmium par exemple) [9]. Il est ainsi difficile d'éviter l'exposition et encore moins lorsque l'on n'en a pas la connaissance.

L'exemple dramatique de l'exposition au diéthylstilbestrol (DES) prescrit chez plus de 200 000 femmes enceintes entre 1948 et 1977, nous impose le principe de précaution lorsque l'on sait que le BPA est le cousin biochimique du DES [10].

Revues générales

Les marqueurs de l'exposition aux polluants sont coûteux et ne reflètent ni l'exposition cocktail, ni l'exposition chronique [11-14]. Le dosage plasmatique des microARNs circulants non codants est une voie prometteuse, car ils sont une signature épigénétique de l'exposition aux polluants [17].

Les PE peuvent être inhalés, ingérés ou absorbés par la peau, mais ils peuvent aussi passer par le cordon ombilical ou le liquide amniotique. Un nombre croissant de preuves suspecte les effets néfastes de l'exposition aux PE sur les troubles reproductifs humains et la descendance [15]. Par conséquent, nous avons pensé que la période préconceptionnelle pourrait être la plus intéressante pour changer les habitudes, car les couples sont fortement motivés pour maximiser leurs chances de grossesse et assurer la santé de leur futur enfant. De plus, la période allant de la préconception à la petite enfance (les 1 000 premiers jours) est une fenêtre critique très sensible aux PE [16].

La réduction de l'exposition aux PE diminue leur concentration dans le sang et leurs effets sur l'organisme. Cependant, cette réversibilité reste encore débattue. Par exemple, arrêter de fumer peut améliorer les paramètres spermatiques, mais, comme mentionné précédemment, l'utilisation du DES a entraîné des dommages intergénérationnels. Les professionnels de santé ont le devoir d'informer leurs patients sur leur impact potentiel [18]. En 2017, une étude sur une cohorte infertile a rapporté que seulement 37 % des patientes étaient informées, et 71 % d'entre elles l'étaient *via* les médias [19]. Très peu d'études sur les couples infertiles utilisent un questionnaire d'exposition alimentaire pour évaluer l'exposition aux polluants, et encore moins des questionnaires mentionnant toutes les expositions quotidiennes. Certaines études combinent un questionnaire centré sur un polluant en particulier, avec des analyses pour détecter ce même polluant [20-22].

Fig. 1 : QR code pour accéder au questionnaire en ligne.

Un autre point intéressant est la corrélation entre le poids et les PE. La plupart des PE sont lipophiles et contenus dans les graisses. Certaines études ont montré une augmentation du niveau sanguin de PE après une perte de poids importante. Interroger les patients sur la perte ou la variation de poids pourrait également être intéressant lors de la consultation préconceptionnelle.

Dans cet article, nous présentons un questionnaire dédié à l'évaluation des expositions environnementales quotidiennes aux PE, en particulier chez les personnes en parcours de fertilité.

Les objectifs principaux étaient d'identifier **l'exposition des couples infertiles aux polluants** afin d'améliorer leur information sur les PE, de les aider à reconnaître ces polluants dans leur quotidien et de réduire ainsi leurs effets délétères potentiels sur la fertilité de ces couples et de leur descendance. Nous souhaitions montrer dans un second temps comment les praticiens et les patients pourraient utiliser un simple questionnaire de manière systématique.

Matériel et méthodes

>>> Population étudiée

Les critères d'inclusion étaient des femmes âgées de 18 à 43 ans ou des hommes âgés de 18 à 60 ans, parlant et lisant le français. Ces limites d'âge correspondent aux critères français d'éligibilité aux traitements en médecine de la reproduction. Les patients ayant refusé que leurs données soient utilisées à des fins de publication ont été exclus. L'infertilité a été définie comme l'absence de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers. Des sous-groupes basés sur l'IMC ont été constitués (18-25 kg/m², > 25 kg/m²). Notre étude a été approuvée par le comité d'éthique local.

>>> Collecte des données

Nous avons créé un **questionnaire de 41 questions *via* Google Form avec un QR code affiché dans les salles d'attente des centres de PMA partout en France**, principalement dans la région Auvergne-Rhône-Alpes, d'octobre 2021 à août 2024 (***fig. 1***). Pour éviter que certains couples répondent plusieurs fois au questionnaire, ils n'étaient invités à y répondre que lors de leur première consultation en médecine de la reproduction. Le questionnaire devait être rempli en amont de la consultation afin que le médecin ne puisse pas influencer le patient. Ce questionnaire ne se limitait pas à l'alimentation. Il explorait les **expositions quotidiennes aux PE** (alimentation, utilisation de contenants plastiques, cosmétiques, produits de nettoyage, parfums d'intérieur et insecticides). Le remplissage du questionnaire ne prenait que cinq minutes. Il n'était pas fastidieux et pouvait mettre en évidence l'effet cocktail lié à l'exposition à un mélange de PE.

Afin de disposer d'un **groupe contrôle**, le QR code a été diffusé sur les réseaux sociaux (Facebook) en novembre 2021 pour recueillir des données de la population générale (déclarant ne pas être infertile, ni enceinte).

La première partie du questionnaire explorait les données démographiques telles que l'âge, la taille, le poids et la ville. Puis il examinait la consommation de toxiques (tabac, cannabis, alcool), les pertes de poids rapides au cours des 18 derniers mois, les habitudes alimen-

taires et les outils de cuisine, l'aération des logements, les parfums d'intérieur, les bougies parfumées, les insecticides, les produits ménagers, les lessives et les cosmétiques.

>>> Analyse statistique

Les variables quantitatives ont été présentées sous forme de moyenne ± écart-type (ET), et les variables qualitatives ont été décrites par effectif (N) et pourcentage (%) pour chaque catégorie. Les données quantitatives ont été comparées à l'aide du test du Chi², et les variables qualitatives avec le test exact de Fisher si approprié. Le test t de Student a été utilisé pour les variables quantitatives suivant une loi normale, et le test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney pour les variables quantitatives ne suivant pas une loi normale. Aucune imputation n'a été appliquée pour les données manquantes. Une valeur $p < 0,05$ a été retenue pour indiquer une significativité. Les analyses ont été effectuées avec le logiciel SPSS (PASW Statistics, version 22.0.0).

Résultats

Nous avons collecté **3 875 réponses, dont 2 924 de femmes et 951 d'hommes**. Nous avons analysé les données de 2 083 femmes infertiles, 841 femmes témoins, 678 hommes infertiles et 273 hommes témoins (***fig. 2***). Nous avons également étudié un groupe d'hommes avec infertilité masculine avérée (n = 354) adressés chez l'andrologue.

La majorité des patients provenaient de la région Auvergne-Rhône-Alpes en France. Le groupe contrôle était issu de tout le territoire français. Seulement 16,2 % des personnes ont refusé que leurs données soient publiées.

>>> Comparaison entre les femmes infertiles et les femmes témoins (*tableau I*)

Les femmes infertiles avaient un **IMC significativement plus élevé** (59,9 % d'IMC normal contre 64,3 %, p = 0,006). Cependant, elles consommaient moins d'aliments transformés quotidiennement (15,5 % contre 29,6 %, $p < 0,001$). Elles étaient significativement plus âgées que les femmes fertiles (33 ans contre 31 ans, $p < 0,001$). Elles déclaraient une moindre exposition aux produits chimiques dangereux au travail (15,7 % contre 21,3 %, p = 0,001).

Elles étaient davantage **exposées aux polluants de l'air** : consommation de tabac (15,4 % *vs* 12,3 %), utilisation de la cigarette électronique (9,4 % *vs* 5,1 %), utilisation de parfums d'intérieur (31,1 % contre 21,3 %, $p < 0,003$), une fréquence quotidienne de nettoyage (41,2 % contre 35,1 %, p = 0,007). Elles utilisaient aussi plus de désodorisants textiles (11,2 % contre 7,4 %, $p < 0,01$).

Il est surprenant de constater que 33 % des femmes de notre étude n'aèrent pas ou pas assez (moins de 2 fois par semaine) leur domicile, alors que 12,5 % d'entre elles utilisent des insecticides.

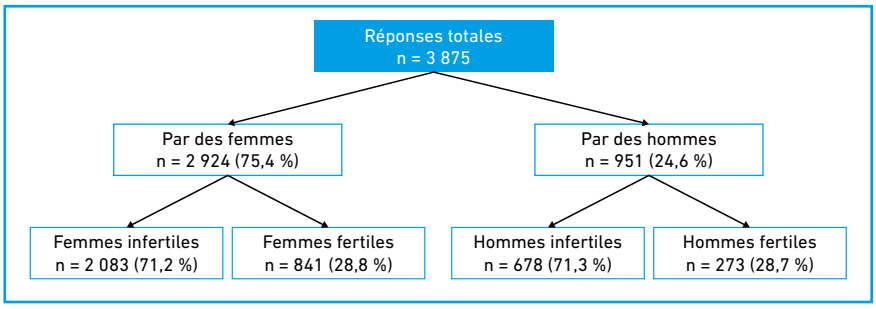

Fig. 2 : Diagramme de flux des répondants au questionnaire.

Nous avons également observé que 57,7 % des femmes (sans différence significative) n'utilisaient pas de cosmétiques biologiques, 70 % consommaient moins de 50 % d'aliments biologiques, 56,5 % utilisaient des contenants plastiques, 33,9 % chauffaient des contenants plastiques au micro-ondes et 25,8 % utilisaient une bouilloire en plastique.

>>> Comparaison entre les hommes témoins et les hommes avec infertilité masculine avérée (*tableau I*)

Les hommes infertiles déclaraient consommer davantage de tabac (36,2 % *vs* 25,6 %, $p < 0,005$), de parfum d'intérieur (34,5 % *versus* 20,1 %, $p < 0,001$) et d'aliments transformés que les hommes fertiles (36,2 % contre 20,1 %, $p < 0,001$). Ils consommaient moins de fruits et légumes bio (31,4 % *vs* 41,1 %) mais aussi moins d'alcool (74,6 % contre 86,1 %, p = 0,001).

>>> Comparaison entre les femmes et les hommes infertiles (*tableau II*)

Les hommes infertiles fumaient plus de cigarettes (20,8 % contre 15,4 %, p = 0,001) et de cannabis (5 % contre 1,1 %, p = 0,001). Ils consommaient plus d'alcool (82,4 % contre 72 %, p = 0,001), davantage d'aliments transformés (20,6 % contre 15,5 %, $p < 0,001$) et portaient moins d'attention à la composition des cosmétiques (39,4 % contre 57,6 %, $p < 0,001$).

>>> Comparaison entre les femmes infertiles en surpoids et celles ayant un IMC normal (*tableau III*)

Les femmes infertiles en surpoids étaient plus exposées au tabagisme passif (42,9 % contre 33,1 %, $p < 0,01$), consommaient moins de produits biologiques (23,6 % contre 33,9 %, $p < 0,001$) et déclaraient manger plus d'aliments transformés (24,2 % contre 18,1 %, p = 0,008). Elles avaient plus de variations de poids (6,6 % contre

Revues générales

	Population totale des hommes 627 (100 %)	Hommes avec infertilité avérée n = 354 (56,5 %)	Hommes fertiles n = 273 (43,5 %)	Valeur de P	Population totale des femmes n = 2 924 (100 %)	Femmes infertiles n = 2 083 (71,2 %)	Femmes fertiles n = 841 (28,8 %)	Valeur de P
Tabagisme	131 (20,9 %)	80 (22,6 %)	51 (18,7 %)	0,232	424 (14,5 %)	321 (15,4 %)	103 (12,3 %)	0,029
Cigarette électronique	58 (9,3 %)	29 (8,2 %)	29 (10,6 %)	0,298	239 (8,2 %)	196 (9,4 %)	43 (5,1 %)	< 0,001
Tabagisme passif	198 (31,6 %)	128 (36,2 %)	70 (25,6 %)	0,005	1 083 (37 %)	794 (38,1 %)	289 (34,4 %)	0,06
Consommation de cannabis ≥ 3 fois/semaine	24 (3,8 %)	16 (4,5 %)	8 (2,9 %)	0,301	31 (1,1 %)	22 (1,1 %)	9 (1,1 %)	0,965
Perte de poids ≥ 15kg au cours des 18 derniers mois	24 (3,8 %)	22 (6,2 %)	2 (0,7 %)	< 0,001	73 (3,5 %)	33 (3,9 %)	106 (3,6 %)	0,583
Consommation d'alcool	499 (79,6 %)	264 (74,6 %)	235 (86,1 %)	< 0,001	2 128 (72,8 %)	1 499 (72 %)	629 (74,9 %)	0,109
Si consommation de vin, est-ce du vin biologique ?	168 (35,8 %)	80 (31,4 %)	88 (41,1 %)	0,028	533 (29,3 %)	357 (27,9 %)	176 (32,5 %)	0,047
Exposition professionnelle à des produits chimiques	121 (19,3 %)	64 (18,1 %)	57 (20,9 %)	0,378	507 (17,3 %)	328 (15,7 %)	179 (21,3 %)	< 0,001
Lavage des fruits et légumes non biologiques	549 (87,6 %)	309 (87,3 %)	240 (87,9 %)	0,814	2 562 (87,6 %)	1 838 (88,2 %)	724 (86,1 %)	0,111
Consommation de fruits et légumes biologiques ≥ 50 %	167 (26,6 %)	83 (23,4 %)	84 (30,8 %)	0,039	876 (30 %)	609 (29,2 %)	267 (31,7 %)	0,179
Épluchage des fruits et légumes non biologiques	514 (82 %)	301 (85 %)	213 (78 %)	0,024	2 319 (79,3 %)	1637 (78,6 %)	682 (81,1 %)	0,131
Consommation de plats préparés chaque jour	183 (29,2 %)	128 (36,2 %)	55 (20,1 %)	< 0,001	571 (19,5 %)	322 (15,5 %)	249 (29,6 %)	< 0,001
Fruits de mer ≥ 3 fois/semaine	14 (2,2 %)	8 (2,3 %)	6 (2,2 %)	0,953	66 (2,3 %)	51 (2,4 %)	15 (1,8 %)	0,273
Poissons gras ≥ 3 fois/semaine	36 (5,7 %)	22 (6,2 %)	14 (5,1 %)	0,562	140 (4,8 %)	109 (5,2 %)	31 (3,7 %)	0,076
Utilisation de contenants alimentaires en plastique	356 (56,8 %)	200 (56,5 %)	156 (57,1 %)	0,871	1 652 (56,5 %)	1 196 (57,4 %)	456 (54,2 %)	0,115
Contenants alimentaires au micro-onde	207 (33,0 %)	120 (33,9 %)	87 (31,9 %)	0,592	992 (33,9 %)	705 (33,8 %)	287 (34,1 %)	0,885
Utilisation d'une bouilloire en plastique	133 (21,2 %)	83 (23,4 %)	50 (18,3 %)	0,119	755 (25,8 %)	556 (26,7 %)	199 (23,7 %)	0,090
Ustensiles de cuisine en bois ou métal	507 (81,3 %)	282 (80,1 %)	225 (82,7 %)	0,408	2 332 (80,1 %)	1 656 (79,9 %)	676 (80,6 %)	0,674
Casseroles et poêle avec revêtement antiadhésif	315 (50,2 %)	190 (53,7 %)	125 (45,8 %)	0,051	1 477 (50,5 %)	1 048 (50,3 %)	429 (51 %)	0,732
Aération de son intérieur								
Chaque jour	440 (70,2 %)	252 (71,2 %)	188 (68,9 %)	0,529	1 958 (67 %)	1 383 (66,4 %)	575 (68,4 %)	0,304
Jamais ou moins de 2 fois par semaine	187 (29,8 %)	102 (28,8 %)	85 (31,1 %)		966 (33 %)	700 (33,6 %)	266 (31,6 %)	
Utilisation de parfum d'intérieur chaque jour	177 (28,2 %)	122 (34,5 %)	55 (20,1 %)	< 0,001	827 (28,3 %)	648 (31,1 %)	179 (21,3 %)	< 0,001
Utilisation de bougie parfumée chaque jour	64 (10,2 %)	44 (12,4 %)	20 (7,3 %)	0,036	398 (13,6 %)	278 (13,3 %)	120 (14,3 %)	0,511
Utilisation d'insecticides	89 (14,2 %)	47 (13,3 %)	42 (15,4 %)	0,453	366 (12,5 %)	263 (12,6 %)	103 (12,2 %)	0,651
Utilisation de gants pour le ménage	77 (12,3 %)	41 (11,6 %)	36 (13,2 %)	0,544	439 (15 %)	317 (15,2 %)	122 (14,5 %)	0,625
Fréquence du ménage								
1 à 4 fois par mois	453 (72,2 %)	237 (66,9 %)	216 (79,1 %)	< 0,001	1 773 (60,6 %)	1 227 (58,9 %)	546 (64,9 %)	0,003
Chaque jour	174 (27,8 %)	117 (33,1 %)	57 (20,9 %)		1 151 (39,4 %)	856 (41,1 %)	295 (35,1 %)	
Produits de ménage biologiques ou faits maison	187 (29,8 %)	94 (26,6 %)	93 (34,1 %)	0,041	1 103 (37,7 %)	773 (37,1 %)	330 (39,2 %)	0,283
Lavage des vêtements neufs avant de les porter	373 (59,5 %)	217 (61,3 %)	156 (57,1 %)	0,293	1 975 (67,5 %)	1 412 (67,8 %)	563 (66,9 %)	0,659
Utilisation de lessives biologiques	163 (26 %)	76 (21,5 %)	87 (31,9 %)	0,003	926 (31,7 %)	647 (31,1 %)	279 (33,2 %)	0,266
Utilisation de désodorisants textiles	63 (10 %)	44 (12,4 %)	19 (7 %)	0,023	295 (10,1 %)	233 (11,2 %)	62 (7,4 %)	0,002
Attention portée à la composition des cosmétiques	263 (41,9 %)	149 (42,1 %)	114 (41,8 %)	0,933	1 692 (57,9 %)	1 200 (57,6 %)	492 (58,5 %)	0,658
Cosmétiques biologiques principalement	176 (28,3 %)	97 (27,6 %)	79 (29,4 %)	0,619	1 230 (42,3 %)	876 (42,3 %)	354 (42,5 %)	0,886

Tableau I : Comparaison des femmes infertiles *versus* témoins et hommes avec infertilité avérée et hommes témoins. Résultats présentés sous forme d'effectifs et pourcentages

	Hommes infertiles n = 678 (24,6 %)	Femmes infertiles n = 2 083 (75,4 %)	Total 2 761 (100 %)	Valeur de P
Tabagisme	141 (20,8 %)	321 (15,4 %)	462 (16,7 %)	0,001
Cigarette électronique	83 (12,2 %)	196 (9,4 %)	279 (10,1 %)	0,033
Tabagisme passif	206 (30,4 %)	794 (38,1 %)	1000 (36,2 %)	< 0,0001
Consommation de cannabis ≥ 3 fois/semaine	34 (5 %)	22 (1,1 %)	56 (2 %)	< 0,0001
Perte de poids ≥ 15kg au cours des 18 derniers mois	20 (2,9 %)	73 (3,5 %)	93 (3,4 %)	0,487
Consommation d'alcool	559 (82,4 %)	1499 (72 %)	2 058 (74,5 %)	< 0,0001
Si consommation de vin, est-ce du vin biologique ?	169 (34,6 %)	357 (27,9 %)	526 (29,8 %)	0,006
Exposition professionnelle à des produits chimiques	134 (19,8 %)	328 (15,7 %)	462 (16,7 %)	0,015
Lavage des fruits et légumes non biologiques	595 (87,8 %)	1 838 (88,2 %)	2 433 (88,1 %)	0,737
Consommation de fruits et légumes biologiques ≥ 50 %	194 (28,6 %)	609 (29,2 %)	803 (29,1 %)	0,756
Épluchage des fruits et légumes non biologiques	519 (76,5 %)	1 637 (78,6 %)	2 156 (78,1 %)	0,265
Consommation de plats préparés chaque jour	140 (20,6 %)	322 (15,5 %)	462 (16,7 %)	0,001
Fruits de mer ≥ 3 fois/semaine	16 (2,4 %)	51 (2,4 %)	67 (2,4 %)	0,896
Poissons gras ≥ 3 fois/semaine	30 (4,4 %)	109 (5,2 %)	139 (5 %)	0,403
Utilisation de contenants alimentaires en plastique	395 (58,3 %)	1 196 (57,4 %)	1 591 (57,6 %)	0,699
Contenants alimentaires au micro-onde	219 (32,3 %)	705 (33,8 %)	924 (33,5 %)	0,459
Utilisation d'une bouilloire en plastique	150 (22,1 %)	556 (26,7 %)	706 (25,6 %)	0,018
Ustensiles de cuisine en bois ou métal	535 (79,3 %)	1 656 (79,9 %)	2 191 (79,7 %)	0,726
Casseroles et poêle avec revêtement antiadhésif	358 (52,8 %)	1 035 (49,7 %)	1 393 (50,5 %)	0,159
Aération de son intérieur				
Chaque jour	451 (66,5 %)	1 383 (66,4 %)	1 834 (66,4 %)	0,952
Jamais ou moins de 2 fois par semaine	227 (33,5 %)	700 (33,6 %)	927 (33,6 %)	
Utilisation de parfum d'intérieur chaque jour	182 (26,8 %)	648 (31,1 %)	830 (30,1 %)	0,036
Utilisation de bougie parfumée chaque jour	74 (10,9 %)	278 (13,3 %)	352 (12,7 %)	0,099
Utilisation d'insecticides	79 (11,7 %)	263 (12,6 %)	342 (12,4 %)	0,504
Utilisation de gants pour le ménage	76 (11,2 %)	317 (15,2 %)	393 (14,2 %)	0,009
Fréquence du ménage				
1 à 4 fois par mois	473 (69,8 %)	1 227 (58,9 %)	1 700 (61,6 %)	< 0,0001
Chaque jour	205 (30,2 %)	856 (41,1 %)	1 061 (38,4 %)	
Produits de ménage biologiques ou faits maison	218 (32,2 %)	773 (37,1 %)	991 (35,9 %)	0,019
Lavage des vêtements neufs avant de les porter	425 (62,7 %)	1 412 (67,8 %)	1 837 (66,5 %)	0,014
Utilisation de lessives biologiques	206 (30,4 %)	647 (31,1 %)	853 (30,9 %)	0,741
Utilisation de désodorisants textiles	54 (8 %)	233 (11,2 %)	287 (10,4 %)	0,017
Attention portée à la composition des cosmétiques	267 (39,4 %)	1 200 (57,6 %)	1 467 (53,1 %)	< 0,0001
Cosmétiques biologiques principalement	169 (25 %)	876 (42,3 %)	1 045 (38 %)	< 0,0001

Tableau II : Comparaison des femmes infertiles et des hommes infertiles. Résultats présentés sous forme d'effectifs et pourcentages

Revues générales

	Indice de masse corporelle < 25 n = 1 279 (62,2 %)	Indice de masse corporelle ≥ 25 n = 778 (37,8 %)	total n = 2 057 (100 %)	Valeur de P
Tabagisme	187 (14,6 %)	130 (16,7 %)	317 (15,4 %)	0,203
Cigarette électronique	110 (8,6 %)	84 (10,8 %)	194 (9,4 %)	0,098
Tabagisme passif	450 (35,2 %)	334 (42,9 %)	784 (38,1 %)	< 0,001
Consommation de cannabis ≥ 3 fois/semaine	13 (1 %)	9 (1,2 %)	22 (1,1 %)	0,754
Perte de poids ≥ 15kg au cours des 18 derniers mois	26 (2 %)	47 (6 %)	73 (3,5 %)	< 0,001
Consommation d'alcool	984 (76,9 %)	497 (63,9 %)	1 481 (72 %)	< 0,001
Si consommation de vin, est-ce du vin biologique ?	263 (30,6 %)	92 (22,7 %)	355 (28,1 %)	0,004
Exposition professionnelle à des produits chimiques	208 (16,3 %)	115 (14,8 %)	323 (15,7 %)	0,371
Lavage des fruits et légumes non biologiques	1 148 (89,8 %)	670 (86,1 %)	1 818 (88,4 %)	0,012
Consommation de fruits et légumes biologiques ≥ 50 %	430 (33,6 %)	175 (22,5 %)	605 (29,4 %)	< 0,001
Epluchage des fruits et légumes non biologiques	1 010 (79 %)	608 (78,1 %)	1 618 (78,7 %)	0,660
Consommation de plats préparés chaque jour	174 (13,6 %)	138 (17,7 %)	312 (15,2 %)	0,011
Fruits de mer ≥ 3 fois/semaine	34 (2,7 %)	17 (2,2 %)	51 (2,5 %)	0,503
Poissons gras ≥ 3 fois/semaine	77 (6 %)	32 (4,1 %)	109 (5,3 %)	0,061
Utilisation de contenants alimentaires en plastique	703 (55 %)	474 (60,9 %)	1 177 (57,2 %)	0,008
Contenants alimentaires au micro-onde	400 (31,3 %)	297 (38,2 %)	697 (33,9 %)	0,001
Utilisation d'une bouilloire en plastique	321 (25,1 %)	226 (29 %)	547 (26,6 %)	0,049
Ustensiles de cuisine en bois ou métal	1 031 (81 %)	607 (78,4 %)	1 638 (80 %)	0,159
Casseroles et poêle avec revêtement anti-adhésif	629 (49,2 %)	392 (50,4 %)	1 021 (49,6 %)	0,596
Aération de son intérieur				
Chaque jour	828 (64,7 %)	538 (69,2 %)	1 366 (66,4 %)	0,040
Jamais ou moins de 2 fois par semaine	451 (35,3 %)	240 (30,8 %)	691 (33,6 %)	
Utilisation de parfum d'intérieur chaque jour	348 (27,2 %)	287 (36,9 %)	635 (30,9 %)	< 0,001
Utilisation de bougie parfumée chaque jour	158 (12,4 %)	117 (15 %)	275 (13,4 %)	0,083
Utilisation d'insecticides	155 (12,1 %)	103 (13,2 %)	258 (12,5 %)	0,457
Utilisation de gants pour le ménage	212 (16,6 %)	100 (12,9 %)	312 (15,2 %)	0,022
Fréquence du ménage				
1 à 4 fois par mois	802 (62,7 %)	405 (52,1 %)	1 207 (58,7 %)	< 0,001
Chaque jour	477 (37,3 %)	373 (47,9 %)	850 (41,3 %)	
Produits de ménage biologiques ou faits maison	527 (41,2 %)	240 (30,8 %)	767 (37,3 %)	< 0,001
Lavage des vêtements neufs avant de les porter	865 (67,6 %)	533 (68,5 %)	1 398 (68 %)	0,679
Utilisation de lessives biologiques	463 (36,2 %)	178 (22,9 %)	641 (31,2 %)	< 0,001
Utilisation de désodorisants textiles	110 (8,6 %)	120 (15,4 %)	230 (11,2 %)	< 0,001
Attention portée à la composition des cosmétiques	793 (62 %)	392 (50,4 %)	1 185 (57,6 %)	< 0,001
Cosmétiques biologiques principalement	604 (47,4 %)	263 (34 %)	867 (42,4 %)	< 0,001

Tableau III : Comparaison des femmes infertiles en surpoids, et des femmes infertiles de poids normal. Résultats présentés sous forme d'effectifs et pourcentages

1,8 %, p < 0,001), utilisaient davantage de contenants plastiques (61,1 % contre 53 %, p = 0,004) et les chauffaient plus souvent au micro-ondes (36,9 % contre 31 %, p = 0,028). Elles utilisaient davantage de parfums d'intérieur (37,3 % contre 27,8 %, p < 0,001), moins de produits biologiques (28,1 % contre 40,6 %, p < 0,001) et portaient moins d'attention à la composition des cosmétiques (50,1 % contre 62,2 %, p < 0,001).

POINTS FORTS

- La pollution par les perturbateurs endocriniens (PE) est ubiquitaire.
- L'exposition aux PE est délétère pour la santé reproductive.
- Les couples infertiles ne sont pas assez informés.
- Le médecin a un devoir d'information des couples dès la préconception.
- Le questionnaire d'évaluation de l'exposition est un outil ludique et pédagogique d'information.

Discussion

Cette étude met en évidence un **manque d'information sur les perturbateurs endocriniens** dans certains sous-groupes de la population, notamment chez les hommes et chez les femmes en surpoids. Les patients doivent être bien informés de leurs effets délétères ; il revient au spécialiste de la procréation médicalement assistée (PMA) de les interroger sur leur exposition et de les aider à la réduire.

Nous avons obtenu un très grand nombre de réponses à notre questionnaire, montrant **l'intérêt de la population à connaître son exposition aux polluants**. Seulement 16,2 % des personnes ont refusé que leurs données soient utilisées pour publication, ce qui rend notre échantillon représentatif de la population infertile.

Dans cette étude, les femmes infertiles adoptaient globalement un mode de vie plus sain que les femmes fertiles, probablement en raison d'une meilleure connaissance des recommandations favorables à la conception, notamment en matière d'alcool et d'alimentation. En revanche, elles semblaient méconnaître les **risques liés aux polluants de l'air intérieur** et à l'usage de certains produits ménagers. Les polluants de l'air intérieur sont des contaminants quotidiens, et l'aération des logements est une solution économique et nécessaire pour les éliminer. Notre étude met également en lumière le manque d'information des hommes infertiles sur les PE, soulignant qu'il est essentiel de leur accorder plus d'attention en consultation. Recevoir uniquement des femmes pour des problèmes d'infertilité reste malheureusement une pratique courante.

Un autre résultat intéressant concerne l'exposition des femmes en surpoids. On peut se demander si l'exposition aux PE peut aggraver la prise de poids. Habituellement, le spécialiste de la PMA se contente souvent de demander l'IMC sans peser réellement les patientes : cette variable était donc déclarative. Cette donnée était également autodéclarée dans le groupe témoin, limitant le risque de biais. Il est déjà bien connu que les PE lipophiles s'accumulent dans les tissus adipeux qui sont un réservoir de perturbateurs endocriniens [23]. Une perte de poids significative et brutale entraîne une libération de polluants dans le plasma, comme après une chirurgie bariatrique [24]. Par conséquent, **les femmes en surpoids constituent une population à très haut risque d'exposition aux PE**.

De nombreuses études ont déjà évoqué l'impact potentiel des PE sur la fertilité. Par exemple, la consommation de fruits et légumes sans pesticides serait associée à un temps de conception plus court [25]. À l'inverse, une concentration urinaire élevée en PE serait corrélée à de moins bons résultats de la PMA [26].

Chez les hommes infertiles, les PE sont également impliqués dans des troubles du développement des gonades et de la gamétogenèse [27]. Tous ces éléments justifient la nécessité d'informer les patients infertiles dès leur première consultation.

Le type d'effets (immédiats ou latents) sera défini en fonction de la fenêtre d'exposition aux PE. Par exemple, **une exposition pendant les 1 000 premiers jours de vulnérabilité est responsable d'effets retardés ou transgénérationnels** : anomalies néonatales et urogénitales [28, 30], fente labiale, troubles du développement neurologique [31], puberté précoce [32, 33], obésité, diabète [34, 35], infertilité [36, 37] et cancers hormonodépendants [38, 39]. Ces effets transgénérationnels sont irréversibles, car ils modifient l'expression des gènes. Toutefois, en dehors des périodes de vulnérabilité, les effets des PE peuvent être réversibles si l'exposition cesse [40]. C'est un argument clé à présenter aux patients lors des traitements pour infertilité.

L'une des principales limites de cette étude est son caractère déclaratif, qui peut entraîner un biais d'information. De plus, nous n'avons pas collecté la profession des participants pour garantir l'anonymat du questionnaire. Bien que l'étude soit multicentrique, la plupart des questionnaires provenaient d'un centre privé à Lyon, celui de l'investigateur principal, ce qui pourrait engendrer un biais de sélection. Par ailleurs, l'ex-

Revues générales

position à certains PE extérieurs pourrait varier d'une région à l'autre. Nous avons également reçu plus de réponses de femmes que d'hommes, ce qui montre que ces derniers sont peut-être moins intéressés et donc moins informés, renforçant la nécessité de leur sensibilisation. Enfin, nous ne pouvions pas garantir que tout le groupe témoin était fertile, mais l'échantillon important rend négligeable cette éventuelle lacune.

La principale force de cette étude réside dans le **grand nombre de questionnaires détaillés collectés**. Il s'agissait d'une étude multicentrique permettant de générer des données par sous-groupes. Le questionnaire était facile à utiliser et anonyme, ce qui encourage les réponses honnêtes. De plus, il met en lumière l'intérêt des couples en préconception pour leur exposition aux PE et peut renforcer leur volonté de changer leurs habitudes après avoir été informés. Les patients ont rempli le questionnaire avant la consultation, sans être influencés par les médecins.

Cette étude pourrait aider les praticiens à informer les patients sans que cela ne prenne trop de temps de consultation. La généralisation de l'utilisation de ce questionnaire pourrait être très utile pour collecter des données de santé publique à grande échelle.

Conclusion

Ce questionnaire constitue un outil utile pour collecter des informations dans le cadre d'une action éducative visant à éviter les PE. La sensibilisation et l'information modifient les comportements face aux polluants.

L'utilisation de ce questionnaire par tous les centres français de PMA pourrait permettre une étude observationnelle à grande échelle sur l'exposition des couples infertiles aux PE. Cela faciliterait l'identification des individus exposés et des zones géographiques à risque.

À ce jour, l'utilisation des biomarqueurs conventionnels d'exposition n'est pas possible en routine car ils ne sont pas des indicateurs fiables d'une exposition chronique ou d'un effet cocktail. Les biomarqueurs d'effet doivent être développés et ne sont pas encore utilisés en routine. Notamment, les microARN, signatures épigénétiques liées à l'infertilité, sont prometteurs. Nous recommandons particulièrement ce questionnaire, peu coûteux et reproductible, à tous les centres de PMA. Il reflète une exposition ubiquitaire et permet de sensibiliser les patients à l'éviction des PE dans leur quotidien.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bergman A, Heindel JJ, Jobling S *et al.* *State of science of endocrine disrupting chemicals-2012*, WHO/UNEP, 260 p.
2. Varticovski L, Stavrera DA, McGowan A *et al.* Endocrine disruptors of sex hormone activities, *Mol Cell Endocrinol*, 2022;539:111415.
3. Köhrle J, Frädrich C. Thyroid hormone system disrupting chemicals. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2021;35:101562.
4. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT *et al.* Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification, *Nat Rev Endocrinol*, 2020;16:45-57.
5. Blanchoud H, Moreau-Guigon E, Farrugia F *et al.* Contribution by urban and agricultural pesticide uses to water contamination at the scale of the Marne watershed. *Sci Total Environ*, 2007;375:168-79.
6. Lee A, Bensaada S, Lamothe V *et al.* Endocrine disruptors on and in fruits and vegetables: estimation of the potential exposure of the French population. *Food Chem*, 2022;373:131513.
7. Buckley JP, Hyunju K, Wong E *et al.* Ultra-processed food consumption and exposure to Phtalates and Bisphenols in the US National Health and nutrition examination survey, 2013-2014. *Environ Int*, 2019;131:105057.
8. Nicolopoulou-Stamati P, Hens L, Sasco AJ. Cosmetics as Endocrine Disruptors: Are They a Health Risk? *Rev Endocr Metab Disord*, 2015;16:373-83.
9. Szumilas K, Szumilas P, Grzywacz A *et al.* The Effects of E-Cigarette Vapor Components on the Morphology and Function of the Male and Female Reproductive Systems: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, 2020;17:6152.
10. Hoover RN, Hyer M, Pfeiffer RM *et al.* Adverse health outcomes in women exposed *in utero* to diethylstilbestrol. *N Engl J Med*, 2011;365:1304-1314.
11. Alves A, Kucharska A, Erratico C *et al.* Human biomonitoring of emerging pollutants through non-invasive matrices: state of the art and future potential. *Anal Bioanal Chem*, 2014;406:4063-4088.
12. Fäys F, Hardy EM, Palazzi P *et al.* Biomonitoring of fast-elimination endocrine disruptors – Results from a 6-month follow up on human volunteers with repeated urine and hair collection. *Sci Total Environ*, 2021; 778:146330.
13. Zhao X, Liu L, Pang J. Hair as a noninvasive biomarker of human exposure to the endocrine disruptors polybrominated diphenyl ethers: a meta-analysis. *Environ Monit Assess*, 2021;193:371.
14. Margina D *et al.* Overview of the effects of chemical mixtures with endocrine disrupting activity in the context of real-life risk simulation: An integrative approach (Review). *World Acad Sci J*, 2019;1:157-164.
15. Silva ABP, Carreiro F, Ramos F *et al.* The role of endocrine disruptors in female infertility. *Mol Biol Rep*, 2023;50: 7069-7088.
16. Green MP, Harvey AJ, Finger BJ *et al.* Endocrine disrupting chemicals: Impacts on human fertility and fecundity during the peri-conception period. *Environ Res*, 2021;194:110694.
17. Sabry R, Yamate J, Favetta L *et al.* Micro-RNAs: potential targets and agents of endocrine disruption in female reproduction. *J Toxicol Pathol*, 2019;32:213-221.
18. Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J *et al.* Counseling Patients on Preventing Prenatal Environmental Exposures - A Mixed-Methods Study of Obstetricians, *Plos one*, 2014;9:98771.
19. Mirakian P. Prévention vis-à-vis des perturbateurs endocriniens en période préconceptionnelle et périnatale. *Vocation Sage-femme*, 2017;128:18-21.
20. Martina CA, Weiss B, Swan SH. Lifestyle behaviors associated with exposures to endocrine disruptors. *Neurotoxicology*, 2012;33:1427-1433.
21. Brunner E, Stallone D, Juneja M *et al.* Dietary assessment in Whitehall II: comparison of 7 d diet diary and food-frequency questionnaire and

validity against biomarkers. *Br J Nutr*, 2001;86:405-414.

22. English K, Li Y, Jagals P *et al.* Development of a questionnaire-based insecticide exposure assessment method and comparison with urinary insecticide biomarkers in young Australian children. *Environ Res*, 2019; 178:108613.
23. Barrett JR. DDT and Obesity in Humans: Exploring the Evidence in a New Way. *Environ Health Perspect*, 2018;126:024003.
24. Fénichel P, Coquillard P, Brucker-Davis F *et al.* Sustained bloodstream release of persistent organic pollutants induced by extensive weight loss after bariatric surgery: Implications for women of childbearing age. *Environ Int*, 2021;151:106400.
25. Chiu YH, Williams PL *et al.* Association between Pesticide Residue Intake From Consumption of Fruits and Vegetables and Pregnancy Outcomes Among Women Undergoing Infertility Treatment With Assisted Reproductive Technology. *JAMA Intern Med*, 2018; 178:17-26.
26. Mínguez-Alarcón L, Messerlian C, Bellavia A *et al.* Urinary concentrations of bisphenol A, parabens and phthalate metabolite mixtures in relation to reproductive success among women undergoing *in vitro* fertilization. *Environ Int*, 2019;126:355-362.
27. Ješeta M, Navratilova J, Franzova K *et al.* Overview of the Mechanisms of Action of Selected Bisphenols and Perfluoroalkyl Chemicals on the Male Reproductive Axes. *Front Genet*, 2021; 12:692897.
28. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM *et al.* Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. Physiol Rev, 2016;96: 55-97.
29. Foster PMD. Disruption of reproductive development in male rat offspring following *in utero* exposure to phthalate esters. *Int J Androl*, 2006;29: 140-147.
30. Main KM, Skakkebaek NE, Virtanen HE *et al.* Genital anomalies in boys and the environment. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2010;24:279-289.
31. Costet N, Beranger R, Garlantezec R *et al.* Occupational exposure to organic solvents during pregnancy and childhood behavior findings from the PELAGIE birth cohort (France, 2002-2013). *Environ Health*, 2018;17:63.
32. Euling SY, Selevan SG, Pescovitz OH *et al.* Role of environmental factors in the timing of puberty. *Pediatrics*, 2008;121:167-171.
33. Meeker JD. Exposure to Environmental Endocrine Disruptors and Child Development. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 2012;166:E1-E7.
34. Doke M, Avecilla V, Felty Q. Inhibitor of Differentiation-3 and Estrogenic Endocrine Disruptors: Implications for Susceptibility to Obesity and Metabolic Disorders. *BioMed Res Int*, 2018;6821601.
35. Song Y, Chou EL, Baecker A *et al.* Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes*, 2016;8:516-532.
36. Giwercman A and Bonde JP. Declining male fertility and environmental factors. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 1998;27:807-830.
37. Zamkowska D, Karwacka A, Jurewicz J *et al.* Environmental exposure to non-persistent endocrine disrupting chemicals and semen quality: An overview of the current epidemiological évidence. *Int J Occup Med Environ Health*, 2018;31:377-414.
38. Bräuner EV, Lim YH, Koch T *et al.* Endocrine Disrupting Chemicals and Risk of Testicular Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021;106:4834-4860.
39. Zuccarello P, Conti GO, Cavallaro F *et al.* Implication of dietary phthalates in breast cancer. A systematic review. *Food Chem*, 2018;118:667-674.
40. Harley KG, Kogut K, Madrigal DS *et al.* Reducing Phthalate, Paraben, and Phenol Exposure from Personal Care Products in Adolescent Girls: Findings from the HERMOSA Intervention Study. *Environ Health Perspect*, 2016; 124:1600-1607.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.