

Instituts  
thématiques



**Inserm**



Institut national  
de la santé et de la recherche médicale



agence de la  
biomédecine

# LES TROUBLES DE LA FERTILITÉ

---

## ÉTAT DES CONNAISSANCES ET PISTES POUR LA RECHERCHE

Rapport du groupe de travail réuni par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale et par l'Agence de la biomédecine à la demande du Parlement (Article 51 de la loi n°2011-814 du 7 juillet 2011).

## **II.2 Les facteurs et causes de l'infertilité : conséquences pour la prévention et la prise en charge**

Il est important de ne pas voir les différents types de facteurs de risque des troubles de la fertilité comme s'excluant mutuellement. Ceci est dû d'une part au caractère multifactoriel des troubles de la fertilité (par exemple, la conjonction de plusieurs anomalies génétiques peut être nécessaire à la survenue d'un trouble de la fertilité chez un couple donné) et d'autre part au fait qu'ils agissent à des niveaux de causalité distincts : un mécanisme génétique entraînant une infertilité pourra être dû à une exposition environnementale (de la génération considérée ou des générations précédentes). L'existence de causes génétiques associées à ce trouble ne doit donc pas exclure un rôle de l'environnement et réciproquement. Pour le sociologue, cette exposition environnementale pourra être vue comme résultant de mécanismes essentiellement sociaux, amenant par exemple les sujets à avoir un comportement ou à vivre dans un lieu où ils seront exposés à ce facteur environnemental. Une anomalie tubaire (cause proximale de la stérilité) pourra être due à l'exposition à un agent viral (cause plus distale). De même, le surpoids, facteur de risque établi de troubles de la fertilité (Jensen et al., 1999 ; 2004), peut être lui-même causé par l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les polluants organiques persistants à l'âge adulte ou durant la vie intra-utérine (Karmaus et al., 2009) ; ces effets doivent donc en partie être pris en compte dans l'estimation du fardeau de maladies dues à l'environnement. On voit bien là l'intrication en cercles concentriques des différents types de causes possibles des troubles de la fertilité.

Nous passerons successivement en revue les causes constitutionnelles (les plus proches de l'organisme), les causes infectieuses, les causes environnementales ; les mécanismes d'action connus de ces facteurs environnementaux seront aussi présentés.

### **II.2.1 Causes constitutionnelles**

Actuellement environ 15 % des couples en âge de procréer consultent pour infertilité. Cette incidence a augmenté ces dernières années très probablement en raison de modifications environnementales. Les causes les plus fréquemment évoquées pour expliquer cette augmentation sont l'âge plus tardif de la femme et de l'homme désirant un enfant, le poids excessif ou au contraire trop faible et l'exposition à certains toxiques comme le tabac et/ou à certains perturbateurs endocriniens. Il est à noter que l'infertilité est souvent d'origine mixte, résultant d'une hypofertilité de la femme associée à une hypofertilité de l'homme. Une étude réalisée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) dans les années 1990, parmi 8 500 couples infertiles a retrouvé une étiologie féminine dans 37 % des cas, une étiologie masculine dans 8 % des cas et une étiologie à la fois féminine et masculine dans 35 % des cas (WHO, 1992). Les 20 % des couples restants dans cette étude ont débuté une grossesse ou ont présenté une infertilité dite inexplicée. Une étude française a évalué les étiologies d'infertilité, parmi 1 686 couples, dans trois régions de France (Thonneau et al., 1991). L'infertilité était d'origine féminine dans 33 % des cas, d'origine masculine dans 20 % des cas et d'origine mixte dans 39 % des cas. L'infertilité était dite inexplicée dans 8 % des couples étudiés.

L'infertilité est dite inexplicée lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée, après un examen clinique, un bilan hormonal de la femme, l'évaluation de la perméabilité des trompes et un spermogramme. Selon une revue récente de Homburg et al. (2012) en Angleterre, l'infertilité serait à ce jour, inexplicée chez 15 à 30 % des couples. Dans ce chapitre nous envisagerons les principales causes d'infertilité féminines et masculines connues à ce jour. Il est important de rappeler que la fertilité naturelle d'un couple, même avec des rapports réguliers, n'excède pas en moyenne 25 % par cycle ou par mois.

## **A. La femme**

La fertilité chez la femme dépend de plusieurs facteurs : 1) un nombre suffisant de follicules ovariens contenant des ovocytes de bonne qualité ; 2) une sécrétion hormonale adéquate de l'hypothalamus et de l'hypophyse permettant la sélection, la croissance, la dominance et l'ovulation du follicule ; 3) des trompes perméables pour permettre la migration de l'ovocyte et des spermatozoïdes afin qu'ils se rencontrent ; 4) la présence d'un utérus pour que l'embryon s'implante ; 5) la sécrétion d'hormones ovariennes, l'œstradiol et la progestérone qui préparent l'endomètre, paroi interne de l'utérus, afin de permettre l'implantation de l'embryon lors de la période optimale, appelée fenêtre d'implantation ; 6) une absence de sécrétion excessive d'androgènes qui risquent de perturber l'ovulation. Tous ces différents facteurs peuvent être altérés et peuvent générer seuls ou en association une infertilité féminine. Pour avoir une fertilité normale, il est de plus nécessaire d'avoir un bon développement de l'embryon, du fœtus et d'éviter les complications éventuelles de la grossesse et de l'accouchement. Dans ce chapitre, seules les causes d'infertilité responsables d'une absence d'initiation de la grossesse seront abordées. Les grossesses extra-utérines ou les différentes étiologies de fausse-couche ne seront pas traitées dans ce chapitre.

Les principales causes d'infertilité féminine en 2012 sont l'insuffisance ovarienne débutante, le syndrome des ovaires polykystiques, l'endométriose, la sténose tubaire bilatérale et les causes utérines comme les polypes et les fibromes utérins. Les causes plus rares sont l'aménorrhée d'origine hypothalamo-hypophysaire, l'insuffisance ovarienne prématurée et les hyperandrogénies autres que le syndrome des ovaires polykystiques. Les étiologies peuvent aussi être classées entre les causes d'anovulation, souvent d'origine endocrinienne (SOPK, étiologies hypothalamo-hypophysaires, hyperandrogénie et insuffisance ovarienne) et les causes obstructives (sténoses tubaires). Dans l'étude française de 1991, les principales étiologies féminines étaient les troubles de l'ovulation et les obstructions tubaires (Thonneau et al., 1991).

**L'insuffisance ovarienne débutante** se définit par une diminution du nombre de follicules ovariens. Au cours de la vie d'une femme, le stock de follicules est établi dès le 5<sup>e</sup> mois de la vie intra-utérine et atteint environ 6 millions. Ce stock diminue progressivement au cours de la vie. En moyenne à l'âge de 50 ans, âge où survient la ménopause, il existe moins de 1 000 follicules ovariens. La perte est la conséquence d'un processus d'apoptose ou mort cellulaire programmée. Des études histologiques d'ovaires humains ont permis d'établir des modèles mathématiques de perte folliculaire (Hansen et al., 2008 ; Wallace et Kelsey, 2010). La pente de la perte folliculaire est variable selon les femmes mais la fertilité est optimale entre 18 et 31 ans, la moitié des femmes ne peuvent concevoir au-delà de 40 ans et la fonction de reproduction devient quasi nulle après 45 ans (Gougeon, 2005). Pour quantifier la réserve ovarienne, il est possible de mesurer le taux de FSH et d'œstradiol ou de faire un compte folliculaire lors d'une échographie pelvienne. Cependant, le meilleur marqueur actuel de la réserve ovarienne est le dosage de l'AMH ou hormone anti-mullérienne. Le taux sanguin de cette hormone est proportionnel au nombre de petits follicules. Ce dosage n'est pas remboursé à l'heure actuelle en France. Le groupe de Richard Anderson en Angleterre, a évalué que la fertilité est nettement diminuée 13 ans avant l'âge de survenue de ménopause (Nelson et al., 2012). L'âge de la conception reculant ces dernières décennies, de plus en plus de femmes se trouvent dans une situation de diminution physiologique de la réserve en follicules. De plus, cette diminution s'accompagne le plus souvent d'une altération de la qualité ovocytaire avec une augmentation du taux de fausses-couche spontanées et d'anomalies chromosomiques fœtales. Il n'existe pas de traitement susceptible d'améliorer la production de follicules ovariens. Ces patientes lorsqu'elles ont des traitements de stimulation ovarienne présentent souvent un tableau dit « de mauvaise réponse » car le nombre de follicules est faible, le plus souvent inférieur à 5 et le taux de grossesses est faible. L'insuffisance ovarienne débutante est la première cause d'infertilité après l'âge de 35 ans. Comme elle est due essentiellement à la quantité et la qualité des ovocytes disponibles pour une fécondation, cette infertilité ne peut être corrigée par une assistance médicale à la procréation (AMP).

**Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK)** est une pathologie qui touche environ 10 % des femmes. Une réunion de consensus à Rotterdam en 2003 a permis d'établir les critères du diagnostic (Rotterdam Consensus 2004) : 1) des troubles des règles avec des cycles trop longs ; 2) un excès d'androgènes soit clinique avec de l'acné, une pilosité excessive, et/ou un excès d'androgènes biologique avec une élévation du taux de testostérone sanguin ; 3) une échographie pelvienne montrant de nombreux petits follicules inférieurs à 9 mm de diamètre. Pour établir le diagnostic de SOPK, il est nécessaire d'avoir chez une patiente au moins deux de ces trois critères et d'éliminer d'autres pathologies sécrétant des androgènes, comme une maladie génétique surrénalienne, le bloc en 21 hydroxylase ou des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes. Le SOPK est une pathologie complexe qui est d'origine ovarienne. Il est la conséquence d'une altération de la sélection du follicule dominant avec une accumulation de petits follicules qui sécrètent en excès des androgènes. Ce syndrome associe un terrain génétique et des facteurs environnementaux. Le SOPK pourrait débuter dès la vie intra-utérine, il pourrait illustrer le phénomène de programmation hormonale ayant lieu pendant la vie fœtale (Nugent et al., 2012). De nombreux gènes candidats ont été recherchés, à ce jour, cette pathologie est considérée comme polygénique sans gène majeur identifié. Le tableau clinique est plus ou moins sévère selon les patientes. Il est à noter qu'il s'aggrave en cas de prise de poids et qu'il existe une corrélation entre l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{poids}/\text{taille}^2$ ) et la fertilité dans cette pathologie. De plus, l'efficacité des traitements d'infertilité, en particulier du citrate de clomiphène est plus faible lorsque l'IMC s'élève. Ces patientes sont à risque d'hyperstimulation ovarienne et donc de grossesse multiples, grossesses à risque. Comme la prévalence du surpoids et de l'obésité augmente dans la population générale, cette pathologie risque de se révéler plus souvent.

**L'endométriose** est une pathologie qui atteint environ 5 à 10 % des femmes. Elle se manifeste initialement par des douleurs survenant lors des règles et lors des rapports sexuels. Elle est la conséquence de l'implantation de fragments de tissus identiques à de l'endomètre dans la cavité péritonéale et parfois sur les ovaires. Les causes de l'endométriose sont mal connues. Cette pathologie est dépendante des estrogènes. Elle serait en partie la conséquence d'un flux rétrograde des règles dans les trompes puis dans la cavité péritonéale (de Ziegler et al., 2010). Les mécanismes impliqués dans l'adhésion, la prolifération de l'endomètre, la réponse inflammatoire et la synthèse de néovaisseaux dans la cavité péritonéale sont encore mal connus. Cette pathologie induit souvent une anomalie du stock de follicules ovariens et des troubles de l'implantation embryonnaire. Malgré de nombreuses recherches, il n'existe pas à ce jour de marqueur fiable de la réceptivité endométriale (Lessey, 2011).

**La sténose tubaire bilatérale** et les adhérences pelviennes sont le plus souvent la conséquence d'une pathologie infectieuse, de type chlamydiae qui représente une des infections bactériennes sexuellement transmissibles les plus fréquentes au monde (Mylonas, 2012). La difficulté réside dans le fait que cette infection est asymptomatique ou peu symptomatique avec présence de quelques douleurs pelviennes chez 2/3 des femmes. Plusieurs pays ont recommandé un dépistage systématique de cette pathologie dans la tranche d'âge 15 à 29 ans. Parmi les autres causes de sténose tubaire, une tuberculose génitale peut être diagnostiquée, surtout chez des femmes en situation précaire. Le diagnostic est établi par un examen d'hystérogographie qui permet de voir l'obstruction tubaire uni- ou bilatérale. Une cœlioscopie peut être nécessaire pour tester la perméabilité tubaire en injectant du bleu de méthylène qui ne passe pas dans la cavité péritonéale en cas d'obstruction. En cas de sténose tubaire distale, peut survenir un hydrosalpinx. Cette accumulation liquidienne dans la trompe diminue l'implantation ainsi que la probabilité de réussite d'une tentative de fécondation in vitro.

Parmi les étiologies utérines, il existe exceptionnellement une **absence d'utérus**. Cette anomalie peut survenir soit dans le cadre d'un syndrome de Rokitanski (Horejsi, 2012), soit dans un syndrome de résistance aux androgènes. Dans le premier cas, le caryotype est XX, le fonctionnement ovarien est normal mais lors de l'embryogénèse, il existe une absence de formation de l'utérus. Cette pathologie est

probablement d'origine génétique mais les gènes impliqués ne sont pas encore identifiés. Dans le deuxième cas, le caryotype est 46 XY, les gonades sont de type testiculaire mais vu qu'il existe des mutations du récepteur des androgènes, avec une perte de fonction du récepteur, l'individu atteint ne peut être virilisé, il existe un développement mammaire et une absence d'utérus. Parmi les étiologies utérines plus fréquentes, il existe les cloisons et/ou malformations utérines, les synéchies utérines, et surtout les polypes de l'endomètre et les fibromes utérins. La responsabilité des polypes et des fibromes dans l'infertilité a été longtemps discutée mais elle est maintenant établie en fonction de leurs différentes localisations. Les fibromes sous-muqueux peuvent être responsables d'une infertilité, les sous-séreux ne sont pas impliqués (Pritts et al., 2009).

**L'insuffisance ovarienne prématurée (IOP)** se définit par une forme extrême de perte folliculaire. La patiente présente cliniquement une absence de cycle menstruel avec une aménorrhée survenant avant l'âge de 40 ans, une carence en œstrogènes et en conséquence une élévation des taux d'hormones hypophysaires (FSH et LH) qui deviennent supérieurs à 20 mUI/L. Elle atteint 2-4 % des femmes en âge de procréer. A ce jour dans 80 % des cas la cause est inconnue. Parmi les causes identifiées, il existe des causes génétiques, des causes auto-immunes et des causes toxiques. Les anomalies génétiques peuvent être des anomalies du nombre de chromosomes, comme dans le syndrome de Turner où il existe une monosomie X ou une mosaïque 45X, 46XX. Il peut s'agir de délétions de l'X ou des translocations X, autosomes (Christin-Maitre et Braham, 2008). Des cas de prémutation du gène impliqué dans le syndrome de l'X fragile (FRAXA) sont présents dans 3 % des formes sporadiques ou 13 % des formes familiales. A ce jour une quarantaine de gènes impliqués dans les IOPs ont été identifiés (De Vos et al., 2010). La deuxième cause d'insuffisance ovarienne prématurée est d'origine toxique. De nombreuses drogues de chimiothérapie ou un traitement de radiothérapie peuvent induire une perte folliculaire accélérée et donc une IOP car ces traitements accélèrent le processus d'apoptose (De Vos et al., 2010). Sachant que la survie des enfants ayant eu un traitement de chimiothérapie et/ou de radiothérapie s'est améliorée ces dernières années, l'IOP est une cause qui augmente depuis quelques années. Il existe de nombreux modèles animaux suggérant un rôle de différents toxiques dans la survenue potentielle d'une IOP (Béranger et al., 2012).

Les étiologies hypothalamo-hypophysaires sont responsables d'une baisse des gonadotrophines, FSH et LH. Elles peuvent survenir à la fois chez la femme et chez l'homme et seront donc abordées dans le paragraphe sur les étiologies communes.

Il existe de très nombreuses autres causes d'infertilité identifiées à ce jour. D'importants progrès en génétique ont permis ces dernières années d'élucider de nombreuses étiologies d'infertilité féminine. Une synthèse des différents gènes impliqués à ce jour en reproduction féminine a été publiée en 2011 dans la revue *Human Reproduction Update*, suite à un congrès organisé à Evian (ESHRE 2008).

## **B. L'homme**

Longtemps ignorée lors de la prise en charge des couples infertiles, l'évaluation de la santé reproductive de l'homme est encore trop souvent négligée aujourd'hui. Une des raisons est due aux remarquables succès de la fécondation *in vitro* par injection intra-cytoplasmique d'un spermatozoïde dans l'ovocyte (ICSI) qui permet d'obtenir, des embryons, des grossesses et la naissance d'enfants quand les spermatozoïdes sont très peu nombreux, immatures ou anormaux. Paradoxalement il en a résulté quelquefois un désintérêt pour un diagnostic précis de l'infertilité masculine et de ses causes dans la pratique médicale quotidienne. Néanmoins, les connaissances sur les facteurs d'infertilité de l'homme ont notablement progressé au cours des années récentes, que ce soit d'un point de vue épidémiologique, clinique ou fondamental. Par ailleurs, l'OMS a régulièrement agi pour améliorer la qualité de l'analyse du sperme qui reste l'examen de base pour apprécier la fertilité masculine et ses anomalies.

La fertilité naturelle de l'homme implique une différenciation de la gonade en testicule lors de la vie fœtale, une puberté avec une production hormonale de testostérone, la production de spermatozoïdes par les testicules, la perméabilité des voies génitales post-testiculaires, la formation du sperme et son dépôt dans les voies génitales féminines, un nombre suffisant de spermatozoïdes fonctionnels dans l'éjaculat, une maturation des spermatozoïdes dans les voies génitales masculines et féminines, une interaction efficace avec l'ovocyte. Des perturbations peuvent se manifester à chacune de ces étapes et être responsables d'infertilité ou de stérilité. Dans certains cas des traitements sont possibles, permettant de restaurer ou d'améliorer la fertilité naturelle mais le plus souvent, il est proposé de favoriser le rapprochement des gamètes et la fécondation par des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP). Enfin quand aucune procréation intra-conjugale n'est possible ou quand elle échoue, les couples peuvent encore solliciter l'aide médicale pour procréer avec les spermatozoïdes d'un donneur

Le diagnostic d'infertilité de l'homme repose avant tout sur l'analyse du sperme. Le spermogramme est un examen apparemment très simple à réaliser mais qui nécessite une méthodologie d'autant plus standardisée, précise et rigoureuse que l'analyse est souvent subjective comme pour l'évaluation de la mobilité et de la morphologie spermatique. En outre son interprétation doit être prudente car les résultats peuvent beaucoup varier d'un éjaculat à l'autre chez un même homme et peuvent être influencés par des facteurs de confusion comme l'âge et la durée d'abstinence sexuelle ayant précédé le recueil de sperme (**Tab. XI**).

L'OMS a publié en 2010 la 5<sup>e</sup> édition de son manuel d'examen du sperme (WHO, 2010).

**TABLEAU XI. Limites inférieures de référence des paramètres du sperme humain (WHO, 2010)**

Paramètre	Limite basse de référence
Volume du sperme (ml)	1,5 (1,4-1,7)*
Nombre total de spermatozoïdes (10 <sup>6</sup> par éjaculat)	39 (33-46)*
Concentration de spermatozoïdes (10 <sup>6</sup> /ml)	15 (12-16)*
Mobilité totale (Pr + NP, %)	40 (38-42)*
Mobilité progressive (Pr, %)	32 (31-34)*
Vitalité (spermatozoïdes vivants, %)	58 (55-63)*
Morphologie (formes normales, %)	4 (3,0-4,0)*

\* 5<sup>e</sup> percentile (et intervalle de confiance à 95 %). Pr = Spermatozoïdes progressifs, NP = Spermatozoïdes non progressifs.

La publication de ce manuel a suscité un débat dans la communauté médicale et scientifique sur les modalités de réalisation des examens du sperme mais aussi sur l'interprétation des résultats à finalité diagnostique ou de recherche. En effet de plus en plus de publications scientifiques, notamment celles menées à partir de données recueillies dans les laboratoires d'AMP, se contentent de faire référence au manuel sans décrire les méthodes utilisées, d'où un doute sur la validité des résultats obtenus (Brazil, 2010).

D'autre part, des travaux de recherche s'intéressant à la physiopathologie spermatique comme par exemple les modifications de la morphologie spermatiques résultant d'anomalies de la spermiogénèse, ne peuvent pas être basés uniquement sur des techniques de routine (Auger, 2010).

L'infertilité masculine peut être schématiquement caractérisée par trois types de situations : soit il y a une altération de la formation et de la production des spermatozoïdes par le testicule, soit il y a un déficit post testiculaire qui peut se manifester par des lésions des voies génitales ou une absence de maturation des spermatozoïdes. Enfin une perturbation de la fonction sexuelle peut empêcher au sperme d'accéder naturellement aux voies génitales féminines.

### a) L'insuffisance testiculaire

Les perturbations de la spermatogénèse sont de loin les causes les plus fréquentes d'infertilité masculine. Il peut s'agir d'une absence de production des spermatozoïdes conduisant à une azoospermie ou des perturbations quantitatives ou qualitatives de la spermatogénèse se manifestant par des perturbations du nombre et/ou de la mobilité et/ou de la morphologie et/ou des aptitudes fonctionnelles des spermatozoïdes présents dans l'éjaculat. Les lésions peuvent être constitutionnelles ou acquises. Dans ce dernier cas, elles peuvent être la conséquence d'une orchite, d'un traumatisme, d'une torsion testiculaire mais les altérations de la spermatogénèse qui en découlent n'handicapent la fertilité que si les deux testicules sont atteints. Le déficit de production des spermatozoïdes peut être aussi secondaire à un traitement qu'il s'agisse d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie dont les effets peuvent être irréversibles (Jeruss et Woodruff, 2009) ou de drogues d'usage plus courant dont les effets sont plus légers et généralement réversibles (Amory, 2007).

Les insuffisances primitives de la spermatogénèse peuvent avoir une origine cytogénétique. Des anomalies chromosomiques sont trouvées chez 5 % des hommes infertiles et leur incidence atteint 15 % en cas d'azoospermie (O'Flynn et al., 2010). Le plus souvent il s'agit d'anomalies des chromosomes sexuels, parmi lesquelles le syndrome de Klinefelter est le plus fréquent (Lanfranco et al., 2004). Dans la mesure où les spermatogonies souches disparaissent au moment de la puberté, la cryo-conservation de tissu testiculaire prélevé au début de la puberté a été proposée pour tenter de restaurer ultérieurement la fertilité des hommes atteints de ce syndrome (Van Saen et al., 2012).

Des altérations de la structure des chromosomes autosomiques (translocations ou inversions) sont très souvent associées à des altérations majeures de la spermatogénèse.

Enfin quand la production spermatique est très diminuée, il n'est pas rare de trouver des microdélétions plus ou moins importantes de la région AZF du bras long, Yq, du chromosome Y. En effet cette région contient plusieurs gènes nécessaires au développement et à la différenciation des cellules germinales. En cas de délétion de la région AZFa qui contient les gènes USP9Y et DBY, il n'y a en règle générale aucune cellule germinale dans les tubes séminifères. La délétion d'AZFb où est localisé le gène RBMY est associée à un arrêt de la spermatogénèse au stade spermatocyte. Des phénotypes très variables peuvent être observés en cas de délétion de la région AZFc qui contient notamment plusieurs copies du gène DAZ. De manière curieuse aucune mutation ou délétion de l'un des gènes présents dans la région AZF n'a été identifiée jusqu'à présent comme responsable d'une stérilité chez l'homme. Au contraire il a été montré que la spermatogénèse pouvait être normale chez des hommes n'ayant pas USP9Y (Luddi et al., 2009). Il est donc possible que des phénomènes de compensation puissent se manifester et les mécanismes précis de la régulation génique de la spermatogénèse ne sont pas encore bien connus.

En revanche un lien a pu être établi récemment entre plusieurs modifications de gènes autosomiques et des phénotypes bien caractérisés d'infertilité. Dans ces cas les déficits de la spermatogénèse sont moins quantitatifs que qualitatifs et aboutissent à la formation de spermatozoïdes anormaux incapables de féconder. Par exemple la délétion d'un seul nucléotide de la région codante du gène AURKC impliqué dans la ségrégation chromosomique et la cytokinèse est associée à la production de spermatozoïdes macrocéphales et polyploïdes (Dieterich et al., 2007). Des délétions du gène DPY19L2 sont responsables d'anomalies de la formation de l'acrosome et de l'allongement de la tête spermatique au moment de la spermiogénèse (Harbuz et al., 2011 ; Kosciński et al., 2011). Des mutations de gènes de la famille CATSPER, qui contrôlent la formation et la fonction de canaux calciques membranaires régulant la mobilité des spermatozoïdes, ont été trouvées en cas de stérilité avec absence de mobilité spermatique (Hildebrand et al., 2010).

Dans certains cas, ce ne sont pas les structures du spermatozoïde qui sont perturbées mais des éléments moléculaires nécessaires à ses fonctions. Par exemple, une délétion du gène DEFB 126 est à l'origine d'un déficit d'une glycoprotéine de type defensin qui est normalement adsorbée sur la membrane des spermatozoïdes pendant leur transit dans l'épididyme, qui facilite leur transport dans les voies génitales féminines et qui les protège contre le système immunitaire de la femme (Tollner et al., 2012). Les hommes porteurs de la délétion à l'état homozygote ont une fertilité réduite.

Le développement et la fonction testiculaire peuvent être perturbés en cas d'hypogonadisme hypogonadotrope. Ces causes seront abordées dans le paragraphe sur les étiologies communes entre l'homme et la femme.

La cryptorchidie, qu'elle soit uni- ou bilatérale, opérée ou non, est fréquemment associée à des altérations de la spermatogénèse chez l'adulte et responsable d'infertilité (Mieusset, 2010). La dilatation anormale des veines spermatiques, ou varicocèle, s'observe chez environ 15 % de la population des hommes adultes et chez 30 à 35 % de ceux qui consultent pour infertilité. Depuis très longtemps le traitement chirurgical a été proposé pour améliorer la fertilité des hommes concernés. L'interprétation des résultats obtenus a suscité des controverses sans fin et aujourd'hui il n'y a aucun argument décisif montrant que le traitement de la varicocèle améliore la fertilité même si on observe une diminution de la fragmentation de l'ADN des spermatozoïdes et des indicateurs séminaux de stress oxydatif après l'opération (Baazem et al., 2011).

Dans certains cas, des altérations de la structure architecturale ou moléculaire des spermatozoïdes et de leurs fonctions peuvent être observées sans que la cause de l'anomalie soit clairement identifiée. Des tests sont régulièrement proposés mais leur utilité pour le diagnostic et leur signification pour établir un pronostic de succès en fertilité naturelle ou en AMP ne sont pas toujours clairement démontrées. Parmi les biomarqueurs potentiellement intéressants, on peut citer la fragmentation de l'ADN qui semble être plus fréquente dans les spermatozoïdes des hommes infertiles. En effet, il y a des arguments assez convaincants indiquant que l'altération de l'intégrité de l'ADN peut influencer les chances de grossesses après insémination artificielle ou le développement embryonnaire après FIV/ICSI mais la faible fiabilité des tests employés pour mesurer l'intégrité de l'ADN des spermatozoïdes et le peu d'évaluation des conséquences de ces altérations sur la santé des enfants nés après AMP conduisent à penser que ce type de test doit faire encore l'objet de recherches afin de mieux en définir l'intérêt clinique (Barratt et al., 2010). Le même type de commentaire peut être fait pour d'autres facteurs nucléaires comme l'état des protamines (Oliva, 2006) et la méthylation de gènes soumis à empreinte (Chalas Boissonas et al., 2010) qui peuvent être altérés chez les hommes infertiles.

Au total, la caractérisation des lésions spermatiques dues à des altérations de la spermatogénèse ainsi que leurs causes sont de mieux en mieux identifiées mais leur responsabilité dans l'infertilité n'est pas toujours bien établie. Par ailleurs, on estime que dans près de 50 % des cas aucune cause n'est trouvée pour expliquer les altérations observées. Enfin les conséquences, pour la santé des enfants, de l'utilisation de spermatozoïdes pathologiques pour procréer par ICSI, ainsi que les conséquences de la transmission aux générations futures de modifications géniques non présentes auparavant du fait de la stérilité naturelle montrent l'importance de développer des recherches sur la stérilité testiculaire, ses causes et ses conséquences.

#### **b) Les pathologies post testiculaires**

L'infertilité masculine peut être due à un obstacle au niveau des voies génitales empêchant les spermatozoïdes de venir se mélanger au liquide séminal au moment de l'éjaculation. On parle d'azoospermie obstructive. La cause la plus fréquente est l'agénésie unilatérale ou bilatérale des canaux déférents qui est en général liée à des mutations du gène CFTR ou à une malformation rénale. L'obstruction peut être consécutive à une infection, un traumatisme ou une intervention chirurgicale

comme la vasectomie. Le pronostic est relativement bon puisqu'en principe la spermatogénèse est normale et le prélèvement de spermatozoïdes en amont de l'obstacle permet de réaliser une ICSI avec de bonnes chances de succès.

Indépendamment des lésions obstructives dont elles peuvent être responsables, les infections des voies génitales peuvent aussi altérer les fonctions de l'épididyme et du spermatozoïde. Cependant la responsabilité d'infections comme celles à chlamydia n'a pas été clairement démontrée contrairement à ce qui est observé chez la femme (Cunningham et Beagley, 2008).

Pendant le transit épидидymaire, le spermatozoïde subit une maturation marquée par des modifications enzymatiques et membranaires qui lui permettent d'acquérir ses capacités de mouvement et fécondantes (Arnoult et al., 2012). L'épididyme participe aussi à la protection des spermatozoïdes contre le stress oxydant (Noblanc et al., 2012). Ces événements moléculaires sont de mieux en mieux décrits mais leur responsabilité dans l'infertilité n'a pas été bien caractérisée jusqu'à présent.

### **c) Les dysfonctions sexuelles**

Elles sont une cause d'infertilité masculine quand elles perturbent l'éjaculation et ne permettent pas au sperme d'accéder aux voies génitales féminines. Indépendamment des troubles de l'érection et de l'éjaculation d'origine psychogène, les pathologies les plus fréquentes sont neurologiques et principalement les lésions médullaires qui sont responsables d'anéjaculation ou d'éjaculation rétrograde (Fode et al., 2012). L'infertilité peut être traitée assez facilement quand il est possible de récupérer les spermatozoïdes dans les urines ou de stimuler l'éjaculation de manière appropriée pour réaliser une AMP (Jefferys et al., 2012).

### ***C. La femme et l'homme***

Certaines étiologies d'infertilité sont communes à la femme et à l'homme.

A titre d'exemple, les **pathologies hypothalamo-hypophysaires** peuvent être observées dans les deux sexes. Elles sont responsables d'une baisse des gonadotrophines, FSH et LH, avec une altération de la commande gonadique, soit ovarienne avec une anovulation soit testiculaire avec un déficit de fabrication des spermatozoïdes. Ces pathologies peuvent être organiques, c'est-à-dire la conséquence d'une pathologie tumorale ou génétique ou fonctionnelle, le plus souvent due à un déficit de la balance énergétique.

En cas de pathologie hypothalamo-hypophysaire, le défaut de commande ovarienne ou testiculaire peut survenir soit par diminution directe de la synthèse et de la libération de LH et de la FSH, soit indirectement en cas d'hyperprolactinémie. La prolactine possède un effet antigonadotrope car elle inhibe la pulsativité de l'hormone hypothalamique, la GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) et donc la synthèse de FSH et de LH. Les microadénomes à prolactine sont des lésions hypophysaires bénignes fréquentes chez la femme, responsables d'une élévation des taux plasmatiques de prolactine. Chez l'homme, ces adénomes à prolactine sont plus souvent des macroadénomes, c'est-à-dire des tumeurs de plus de 10 mm de diamètre. Des kystes de la région hypophysaire ou des tumeurs infiltratives peuvent induire une hyperprolactinémie. Une IRM hypophysaire est le meilleur examen pour évaluer la présence ou non d'un processus expansif de la région hypothalamo-hypophysaire (Cortet-Rudelli et al., 2007). En dehors des lésions de la région hypothalamo-hypophysaire, certains médicaments, en particulier les médicaments anti-psychotiques, les neuroleptiques, certains anti-dépresseurs, des anxiolytiques peuvent être responsables d'une augmentation de la prolactine (Milano et al., 2011).

Parmi les causes génétiques de déficits hypothalamo-hypophysaires, différentes causes d'altération de la sécrétion de la GnRH, ont été décrites. Il s'agit de causes congénitales (Young, 2012). Il est classique de distinguer les étiologies associées à un trouble de l'olfaction, ou syndrome de Kallmann de Morsier (Guimiot et al., 2011), des hypogonadismes isolés. Les différentes étiologies d'hypogonadisme

hypogonadotrophique élucidées ces dernières années, ont permis de mieux connaître les mécanismes et les protéines impliqués dans le démarrage et l'activation pubertaire, comme la GnRH, le récepteur de la GnRH, FGFR1, FGF8, Kiss et son récepteur GPR54, la neurokinine et son récepteur, la dynorphine, CHD7, SEMA3A.

Les pathologies hypothalamo-hypophysaires peuvent d'autre part être fonctionnelles, c'est-à-dire acquises. Les patients ont souvent une sélection alimentaire avec peu d'apports lipidiques et une activité physique trop intense par rapport à leur apport alimentaire (Gordon, 2010). Si cette pathologie est plus fréquente chez les femmes, elle peut survenir chez l'homme. La balance énergétique est intégrée au niveau hypothalamique dans les neurones Kiss. Son déficit induit une diminution de la pulsativité de la GnRH et donc une absence d'ovulation ou de spermatogénèse.

Certaines étiologies d'infertilité communes aux hommes et aux femmes, sont liées à des facteurs environnementaux. L'exemple le plus documenté à ce jour est celui du tabac (Dechanet et al., 2011). Il est susceptible de jouer un rôle à chacune des étapes de la reproduction féminine, aussi bien sur la folliculogénèse, la stéroïdogénèse, le transport de l'embryon, la réceptivité de l'endomètre, l'angiogénèse de l'endomètre, le débit vasculaire utérin et le myomètre. Chez l'homme, les paramètres spermiologiques sont modifiés et la qualité nucléaire des spermatozoïdes est diminuée. Le stress oxydatif généré par certains composants du tabac pourrait être un des mécanismes impliqués. Lors de la prise en charge de couples infertiles en procréation médicalement assistée, le tabac est un facteur de mauvais pronostic. D'autres étiologies environnementales, en particulier l'obésité ou le surpoids, ainsi que le régime alimentaire ont un impact sur la capacité de reproduction. Ces étiologies sont traitées dans d'autres chapitres du rapport.

#### ***D. Impact de la corpulence sur la fertilité de l'homme et la femme***

##### **a) Impact du poids, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) et de l'alcool sur la fonction de reproduction masculine**

L'obésité s'est accrue en France de 10,7 % au cours des dernières années (Charles et al., 2009). Alors que plus d'un homme sur deux en âge de procréer apparaît en surpoids (38,5 %) ou obèse (13,9 %) (Castetbon et al., 2009), la relation entre poids (et/ou IMC, défini comme le rapport masse corporelle/taille<sup>2</sup>) et reproduction masculine fait l'objet d'un intérêt récent et croissant.

Trois études épidémiologiques de grande envergure observent une relation dose-effet entre l'IMC de l'homme et l'hypofertilité du couple, ainsi qu'un effet plateau au-delà d'un IMC de 35 kg/m<sup>2</sup> (Sallmen et al., 2006 ; Nguyen et al., 2007 ; Ramlau-Hansen et al., 2007).

##### *Impact sur les paramètres spermatiques*

La plupart des études observent une altération des paramètres spermatiques associée à l'IMC (Jensen et al., 2004) : diminution de la concentration ou de la numération totale en spermatozoïdes, diminution du nombre de spermatozoïdes mobiles, augmentation des formes atypiques de spermatozoïdes. Une méta-analyse récente colligeant 14 études met en évidence une augmentation du risque de présenter une oligozoospermie ou une azoospermie en cas d'IMC élevé (Sermondade et al., 2012).

Il semble également exister une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique en cas d'obésité (Chavarro et al., 2009 ; La Vignera et al., 2009 ; Rybar et al., 2011), voire même de surpoids (Kort et al., 2006), suggérant une altération de la qualité des spermatozoïdes.

Enfin, des modèles animaux indiquent que l'IMC du mâle aurait un effet sur le pouvoir fécondant du sperme (Bakos et al., 2011). Chez l'homme, une publication montre ainsi un lien entre IMC élevé et

diminution des index de fixation à l'acide hyaluronique (Wegner et al., 2010), suggérant une capacité réduite de fixation à la zone pellucide des spermatozoïdes des hommes en surpoids ou obèses.

#### *Mécanismes impliqués*

Plusieurs hypothèses physiopathologiques ont été émises afin d'expliquer le lien entre obésité et paramètres spermatiques : altérations hormonales (hypogonadisme hypogonadotrope hyperœstrogénique par aromatisation des stéroïdes en œstrogènes dans les tissus périphériques et atteinte directe de l'axe hypothalamo-hypophysaire liée à l'augmentation des endorphines), mais aussi impact direct de l'obésité sur la fonction sertolienne et la spermatogenèse (notamment par augmentation de la température scrotale, liée à l'accumulation de graisse au niveau des hanches et de l'abdomen) et accumulation dans le tissu adipeux de substances toxiques et perturbateurs endocriniens liposolubles (Magnusdottir et al., 2005).

Le stress oxydant constitue enfin un élément central dans les mécanismes impliqués dans l'impact de la nutrition sur la fertilité de l'homme. L'obésité est en effet responsable d'un stress oxydant systémique (Furukawa et al., 2004), mais aussi local génital (Tunc et al., 2011), qui est responsable de multiples altérations spermatiques (pouvoir fécondant, intégrité nucléaire) (Aitken et al., 2012).

#### *Effets de la perte de poids*

Les effets délétères rapportés seraient réversibles : un seul article rapporte qu'un amaigrissement obtenu après régime permettrait d'améliorer la quantité et la qualité des spermatozoïdes. Cependant, un impact négatif de la chirurgie bariatrique sur les paramètres spermatiques a récemment été observé (Sermondade et al., 2012).

#### *Impact sur le développement et l'implantation embryonnaires*

Des résultats obtenus dans des modèles animaux suggèrent que l'obésité paternelle pourrait également altérer le développement embryonnaire préimplantatoire et l'implantation. Chez l'homme, bien que ces données restent à confirmer sur des séries d'effectifs plus importants, un article récent met en évidence un lien entre IMC du père, taux de blastoformation, et taux de grossesse et d'accouchement après Assistance Médicale à la Procréation (Bakos et al., 2011). En cas de surpoids ou d'obésité de l'homme, les chances d'accouchement après FIV/ICSI diminueraient ainsi d'environ 35 % par rapport aux hommes de poids normal. Ces résultats doivent être confirmés sur des séries plus importantes.

#### *Alcool*

La plupart des études suggèrent que l'intoxication alcoolique chronique affecterait la fertilité masculine, avec une altération des paramètres spermatiques tels que diminution du volume de sperme, diminution de la concentration spermatique, diminution de la mobilité et/ou altération de la morphologie spermatique (Muthsami et Chinnaswamy, 2005). Quelques cas d'azoospermie réversible après sevrage alcoolique ont également été rapportés (Sermondade et al., 2010). Histologiquement, l'arrêt de maturation est l'aspect le plus fréquemment observé chez les consommateurs d'alcool.

Les facteurs impliqués dans la détérioration des paramètres spermatiques au cours de l'intoxication alcoolique chronique massive sont mal connus. L'alcool interférerait avec la fonction des trois niveaux de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. La majorité des auteurs insistent surtout sur l'hypogonadisme hypergonadotrope lié à une atteinte toxique directe des cellules de Leydig et de Sertoli, par l'éthanol lui-même ou par ses produits de dégradation. Des facteurs de prédisposition génétique pourraient expliquer les grandes variations interindividuelles observées et l'hétérogénéité des conséquences de l'intoxication sur les paramètres spermatiques. Enfin, certains effets de l'alcool, tels que baisse de la libido, gynécomastie,

atrophie testiculaire, baisse de la testostérone ou augmentation des œstrogènes participeraient à la diminution de la fertilité masculine en cas d'intoxication alcoolique chronique massive.

### **b) Impact du poids, de l'Indice de Masse Corporelle (IMC) sur la fonction de reproduction féminine**

En 2009, une femme en âge de procréer sur trois est en surpoids (20 à 25 %) ou obèse (10 à 15 %). Chez les femmes en âge de procréer, la prise de poids en France est de 5 à 7 kg par décennie ; surpoids et obésité sont 1,7 fois plus fréquents après qu'avant 30 ans. Or l'âge moyen des femmes à l'accouchement est de presque 30 ans. Parallèlement, l'âge moyen des femmes à la première consultation d'infertilité a reculé de 3,5 ans au cours des 20 dernières années, et la proportion des femmes de plus de 35 ans a été multipliée par 3,5.

De nombreuses études épidémiologiques sur de grandes cohortes de femmes enceintes ont démontré le lien entre le poids à la conception et les chances de grossesses. Le risque de mettre plus d'un an à concevoir est augmenté de 27 % en cas de surpoids de la femme, et de 78 % en cas d'obésité (Ramlau-Hansen et al., 2007). Le poids à l'adolescence est également lié à la fertilité ultérieure, indépendamment du poids à l'âge adulte (Jokela et al., 2008). Il en est de même pour le poids à la naissance (Nohr et al., 2009) : un petit poids de naissance (<2 500 g à terme ou 1 500 g en cas de prématurité) ou un poids de naissance élevé (>4 500 g à terme ou 3 500 g en cas de prématurité) sont associés à un allongement du délai nécessaire à concevoir. Enfin, le surpoids et l'obésité majorent les risques de complication pour la mère (hypertension artérielle gravidique, diabète gestationnel, accouchement prématuré, césarienne, complications du *post partum*) mais aussi pour l'enfant à la naissance (macrosomie, malformations congénitales, dystocie des épaules, mortalité *in utero* et néonatale) voire au-delà (risque d'obésité accru chez l'enfant et l'adulte).

Le poids est un facteur majeur du risque d'infertilité par anovulation. Ce risque est multiplié par 1,3 pour un IMC compris entre 24 et 25,9 kg/m<sup>2</sup> et par environ 3,7 pour un IMC supérieur à 32 kg/m<sup>2</sup> (Rich-Edwards et al., 2002). La répartition des graisses au niveau abdominal est directement liée à la prévalence des troubles du cycle et aux chances de conception après traitement (Pasquali, 2006). Or l'épidémie d'obésité s'accompagne d'un accroissement de l'obésité abdominale : en France, pour 2009, l'étude ObEpi recensait 40 % de femmes avec un tour de taille supérieur à 88 cm ; cette proportion atteignait 65 % pour un tour de taille supérieur à 80 cm. La graisse abdominale, par le biais de l'insulinorésistance (Moran et Teede, 2009), est un puissant amplificateur de l'hyperandrogénie et par conséquent de l'anovulation chez les patientes ayant une prédisposition au syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Si le diagnostic biologique de l'insulinorésistance reste controversé, le terrain métabolique peut facilement être reconnu cliniquement par l'existence d'un rapport taille/hanche supérieur à 0,85, l'existence d'antécédents personnels de diabète gestationnel ou de macrosomie fœtale ou l'existence d'antécédents familiaux de diabète. Dans l'ensemble, 50 à 70 % des femmes souffrant de SOPK sont insulino-résistantes. Le SOPK est donc une véritable maladie métabolique avec 60 % d'obésité, 30 à 35 % d'intolérance aux hydrates de carbone et 7 à 10 % de diabète patent. Cet aspect métabolique conditionne non seulement les risques de complications pendant la grossesse, mais aussi les risques d'échecs des traitements inducteurs de l'ovulation. En effet, un IMC élevé est un facteur de risque de résistance au citrate de clomiphène (absence d'ovulation malgré l'augmentation des doses) et est lié à l'augmentation des doses de citrate de clomiphène ou de gonadotrophines nécessaires pour induire une croissance folliculaire. Le premier objectif de la prise en charge du SOPK est de réduire l'hyperandrogénie et l'insulinorésistance quand elle est présente par l'obtention d'une perte de poids. Même si les fausses-couches sont fréquentes, l'amélioration des troubles ovulatoires est parfois obtenue rapidement en 2 à 4 semaines, même pour des pertes de poids faible (de 5 à 10 % du poids initial) et même si l'IMC reste anormal.

En dehors des troubles de l'ovulation liés au SOPK, de nombreuses femmes obèses n'ont aucune difficulté pour concevoir. Néanmoins, pour une femme ovulatoire et hypofertile, toute augmentation de 1 point de l'IMC au delà de 39 kg/m<sup>2</sup> diminue les taux de grossesse spontanée à 1 an de 4 % (van der Steeg et al., 2008). Un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> est aussi associé à une augmentation de 67 % du risque de fausses couches spontanées (FCS) précoces et également de FCS répétées (Metwally et al., 2008). Chez des femmes traitées en AMP par FIV/ICSI (Maheshwari et al., 2007), la méta-analyse de 12 études montre qu'un IMC supérieur à 25 kg/m<sup>2</sup> diminue les chances de grossesse de 30 %, nécessite des doses plus fortes de gonadotrophines (+210 UI) et augmente de 33 % le risque de FCS. L'effet de l'IMC est cependant plus marqué sur le taux de succès des femmes jeunes que des femmes de plus de 36 ans, chez qui l'altération de la qualité ovocytaire devient le facteur prédominant d'échec (Sneed et al., 2008).

Le modèle du don d'ovocytes suggère également un impact négatif de l'obésité sur l'endomètre et le développement embryonnaire précoce. En effet, le taux de grossesses évolutives des receveuses en surpoids ou obèses est significativement diminué comparé à celui des receveuses de poids normal (Bellver et al., 2007).

### ***E. Comment évaluer l'efficacité des traitements de l'infertilité ?***

Dans certaines situations peu fréquentes de stérilité absolue, tels qu'un hypogonadisme hypogonadotrope, une obstruction totale des deux trompes ou une éjaculation rétrograde, l'efficacité thérapeutique peut être mesurée assez simplement. Mais le plus souvent l'évaluation de l'efficacité de la prise en charge des couples infertiles est très complexe pour plusieurs raisons. En effet, les critères d'appréciation des effets des traitements et notamment de l'AMP sont très variables. Dans de nombreux bilans et études on parle de taux de succès ou de taux de grossesse calculés par cycle de traitement. En cas de FIV, il peut s'agir du taux par transfert embryonnaire, par ponction ovocytaire ou par début de stimulation de l'ovulation. Plus que le taux de grossesse, c'est le taux de « bébés à la maison » ou le taux de naissance d'un enfant unique et en bonne santé qu'il faudrait prendre en compte et non le taux de début de grossesse, critère qui surestime l'efficacité des traitements. Enfin l'évaluation ne devrait pas porter sur un cycle mais sur un couple d'où l'intérêt du calcul de taux cumulatifs.

Dans ce contexte il est intéressant de voir quelle est la proportion de couples infertiles qui deviennent parents et comment la grossesse a été obtenue quand ils sont pris en charge dans un centre d'infertilité. Malheureusement très peu d'études ont été faites avec cet objectif.

Récemment dans une étude menée aux Pays-Bas, sur 946 couples infertiles consultant pour la première fois dans un seul centre a montré que 484 (51 %) étaient devenus parents dans un délai de 5 à 8 ans (Donckers et al., 2011). La grossesse avait été obtenue naturellement dans 46 % des cas, par FIV dans 18 %, par insémination artificielle dans 11 % et par induction hormonale de l'ovulation dans 11 % des cas. Dans une étude similaire faite sur une population différente puisqu'il s'agissait de 1 311 hommes ayant consulté au centre d'infertilité masculine du CHU de Toulouse, on a trouvé que 637 (56 %) étaient devenus pères dans un délai de 4 à 9 ans (Walschaerts et al., 2012). La grossesse avait été obtenue naturellement dans 29 % des cas, par FIV dans 37 % des cas dont la plupart par ICSI et par insémination artificielle dans 15 % des cas. Ces résultats qui devraient être confirmés par des études prospectives sont néanmoins intéressants car ils montrent qu'une forte proportion de couples infertiles ne restent pas sans enfant, que la proportion de grossesses naturelles est loin d'être négligeable et que le mode d'obtention de la grossesse dépend du type d'infertilité.

### ***Points-clés***

- L'insuffisance ovarienne débutante est une étiologie fréquente d'infertilité. Des informations sont nécessaires pour expliquer au grand public la baisse de la fertilité due à l'âge.
- Le syndrome des ovaires polykystiques est l'étiologie la plus fréquente d'anoovulation.
- L'analyse du sperme reste l'approche la plus pertinente pour évaluer l'infertilité masculine et orienter les choix thérapeutiques.
- L'origine génétique des dysfonctionnements testiculaires est mieux caractérisée même si les causes des altérations de la production des spermatozoïdes restent très souvent méconnues.

### ***Pistes pour la recherche***

- Identification des gènes et des facteurs épigénétiques responsables d'infertilité et analyse de leurs mécanismes d'action.
- Evaluation des conséquences pour la santé de l'enfant de l'utilisation de gamètes anormaux au cours d'une AMP.
- Modalités de production et de maturation de cellules germinales et de gamètes à partir de cellules souches.
- Identification de marqueurs de la qualité ovocytaire.
- Identification des protéines impliquées dans le stockage et la maturation folliculaire et connaissance de leur régulation.
- Identification de marqueurs endométriaux de l'implantation pour améliorer les taux de réussite des techniques d'AMP.

## **RÉFÉRENCES**

- Amory JK Drug effects on spermatogenesis (2007). *Drugs of today* 43:717-24.
- Arnoult C Escoffier J, Musch L Pierre V (2012). Les phospholipases enzymes clés de la physiologie spermatique : Quels enjeux thérapeutiques ? *Med Sci* 28, 512-518.
- Auger J (2010). Assessing human sperm morphology: top models, underdogs or biometrics. *Asian J Androl* 12, 36-46.
- Baazem A, Belzile E, Ciampi A, Dohle G (2010). Varicocele and male factor infertility treatment: A new meta-analysis and review of the role of varicocele repair. *European Urol* 60, 796-808.
- Bakos HW, Mitchell M, Setchell BP, Lane M (2011). The effect of paternal diet-induced obesity on sperm function and fertilization in a mouse model. *Int J Androl* 34, 402-410.
- Barratt CL, Aitken RJ, Björndahl L, Carrell DT (2010). Sperm DNA: organization, protection and vulnerability: from basic science to clinical applications--a position report. *Hum Reprod* 25, 824-38.
- Bellver J, Melo MA, Bosch E, Serra V, Remohí J, Pellicer A (2007). Obesity and poor reproductive outcome: the potential role of the endometrium. *Fertil Steril* 88, 446-451.

- Béranger R, Hoffmann P, Christin-Maitre S, Bonnetterre V (2012). Occupational exposures to chemicals as a possible etiology in premature ovarian failure: a critical analysis of the literature *Reprod Toxicol* 33, 269-279.
- Brazil C (2010). Practical semen analysis : from A to Z. *Asian J Androl* 12, 14-20.
- Castetbon K, Vernay M, Malon A, Salanave B, Deschamps V, Roudier C, Oleko A, Szego E, Herberg S (2009). Dietary intake, physical activity and nutritional status in adults: the French nutrition and health survey (ENNS, 2006-2007). *Br J Nutr* 102, 733-743.
- Chalas Boissonas C, El Abdalaoui H, Haelewyn V, Fauque P (2010). Specific epigenetic alterations of IGF2-H19 locus in spermatozoa from infertile men. *Eur J Hum Genet* 18, 73-80.
- Charles MA, Basdevant A, Eschwège E (2009). Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. *ObÉpi – Roche*.
- Chavarro JE, Toth TL, Wright DL, Meeker JD, Hauser R (2009). Body mass index in relation to semen quality, sperm DNA integrity, and serum reproductive hormone levels among men attending an infertility clinic. *Fertil Steril* 93, 2222-2231.
- Chevrier L, Guimiot F, de Roux N (2011). GnRH receptor mutations in isolated gonadotropic deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 346, 21-28.
- Christin-Maitre S, Braham R (2008). General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up. *Gynecol Obstet Fertil* 36, 857-861.
- Collins J, Diedrich K, Franks S, Geraedts JP, Jacobs PA, Karges B, Kennedy S, Marozzi A, Regan L, Baird DT, Crosignani PG, Devroey P, Diczfalusy E, Evers JL, Fauser BC, Fraser L, Gianaroli L, Glasier A, Liebaers I, Ragni G, Sunde A, Tarlatzis B, Van Steirteghem A, Collins J (2008). Genetic aspects of female reproduction. *Hum Reprod Update* 14, 293-307.
- Cortet-Rudelli C, Sapin R, Bonneville JF, Brue T (2007). Etiological diagnosis of hyperprolactinemia. *Ann Endocrinol* 68, 98-105.
- Cunningham KA, Beagley KW (2008). Male genital tract chlamydial infection: Implication for pathologies and infertility. *Biol Reprod*. 79, 180-189.
- Dechanet C, Anahory T, Mathieu Daude JC, Quantin X, Reyftmann L, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H (2011). Effects of cigarette smoking on reproduction. *Hum Reprod Update* 17, 76-95.
- De Vos M, Devroey P, Fauser BC (2010). Primary ovarian insufficiency. *Lancet* 376, 911-921.
- de Ziegler D, Borghese B, Chapron C (2010). Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. *Lancet* 376, 730-738.
- Dieterich K, Soto Rifo R, Faure AK, Hennebicq S, Ben Amar B, Zahi M, Perrin J, Martinez D, Sèle B, Jouk PS, Ohlmann T, Rousseaux S, Lunardi J, Ray PF (2007). Homozygous mutation of AURKC yields large-headed polyploid spermatozoa and causes male infertility. *Nat Genet* 39, 661-665.
- Donckers J, Evers JLH, Land JA (2011). The long-term outcome of 946 consecutive couples visiting a fertility clinic in 2001-2003. *Fertil Steril* 96, 160-164.
- Fode M, Krogh-Jespersen S, Brackett NL, Ohl DA, Lynne CM, Sønksen J (2012). Male sexual dysfunction and infertility associated with neurological disorders. *Asian J Androl* 14, 61-68.
- Gordon CM (2010). Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 363, 365-371.
- Gougeon A (2005). The biological aspects of risks of infertility due to age: the female side. *Rev Epidemiol Sante Publique* 53, 2S37-45.
- Guimiot F, Teixeira L, Dodé C, Delezoide AL, Hardelin JP (2011). Kallmann syndrome - a fetopathological sequence. *Med Sci* 27,135-137.

- Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA (2008). A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Hum Reprod* 23, 699-708.
- Harbuz R, Zouari R, Pierre V, Ben Khelifa M, Kharouf M, Coutton C, Merdassi G, Abada F, Escoffier J, Nikas Y, Vialard F, Koscinski I, Triki C, Sermondade N, Schweitzer T, Zhioua A, Zhioua F, Latrous H, Halouani L, Ouafi M, Makni M, Jouk PS, Sèle B, Hennebicq S, Satre V, Viville S, Arnoult C, Lunardi J, Ray PF (2011). A recurrent deletion of DPY19L2 causes infertility in man by blocking sperm head elongation and acrosome formation. *Am J Hum Genet* 88; 351-361.
- Hildebrand MS, Avenarius MR, Fellous M, Zhang Y, Meyer NC, Auer J, Serres C, Kahrizi K, Najmabadi H, Beckmann JS, Smith RJ (2010). Genetic male infertility and mutation of CATSPER ion channels. *Eur J Hum Genet* 18, 1178-1184.
- Hořejší J (2012). Congenital developmental defects of derivatives of müllerian ducts. *Endocr Dev* 22, 251-270.
- Jefferys A, Siassakos D, Wardle P (2012). The management of retrograde ejaculation; a systematic review and update. *Fertil Steril* 97, 306-312.
- Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 82, 863-870
- Jeruss JF, Woodruff TK (2009). Preservation of fertility in patients with cancer. *N Engl J Med* 360, 902-911.
- Jokela M, Elovainio M, Kiviniemi M (2008). Lower fertility associated with obesity and underweight with US National Longitudinal Survey on Youth. *Am J Clin Nutr* 88, 886-893
- Kort HI, Massey JB, Elsner CW, Mitchell-Leef D, Shapiro DB, Witt MA, Roudebush WE (2006). Impact of body mass index values on sperm quantity and quality. *J Androl* 27, 450-452.
- Koscinski I, Elinati E, Fossard C, Redin C, Muller J, Velez de la Calle J, Schmitt F, Ben Khelifa M, Ray PF, Kilani Z, Barratt CL, Viville S. (2011). DPY19L2 deletion as a major cause of globozoospermia. *Am J Hum Genet* 88, 344-350.
- Lanfranco F, Kamischke A, Zitsmann M, Nieschlag E (2004). Klinefelter's syndrome. *Lancet* 364, 273-283.
- Lessey BA (2011). Assessment of endometrial receptivity. *Fertil Steril* 96, 522-529.
- Luddi A, Margollicci M, Gambera L, Serafini F, Cioni M, De Leo V, Balestri P, Piomboni P (2009). Spermatogenesis in a man with complete deletion of USP9Y. *N Engl J Med* 360, 881-885.
- Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Heimisdottir M, Olafsdottir K (2005). Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 20, 208-215.
- Maheshwari A, Stofberg L, Bhattacharya S (2007). Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology--a systematic review. *Hum Reprod Update* 13, 433-444
- Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC (2008). Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 90, 714-726.
- Mieusset R (2010). Anomalies postnatales du développement de la spermatogénèse associées aux troubles de la migration testiculaire. *Andrologie* 20, 179-189.
- Milano W, D'Acunto CW, De Rosa M, Festa M, Milano L, Petrella C, Capasso A (2011). Recent clinical aspects of hyperprolactinemia induced by antipsychotics. *Rev Recent Clin Trials* 6, 52-63.

- Moran L, Teede H (2009). Metabolic features of the reproductive phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 15, 477-488.
- Muthusami, K.R., Chinnaswamy, P (2005). Effect of chronic alcoholism on male fertility hormones and semen quality. *Fertil Steril* 84, 919-924.
- Mylonas I (2012). Female genital Chlamydia trachomatis infection: where are we heading?. *Arch Gynecol Obstet* 285, 1271-1285.
- Nelson SM, Anderson RA, Broekmans FJ, Raine-Fenning N, Fleming R, La Marca A (2012). Anti-Müllerian hormone: clairvoyance or crystal clear?. *Hum Reprod* 27, 631-636.
- Nguyen RH, Wilcox AJ, Skjaerven R, Baird DD (2007). Men's body mass index and infertility. *Hum Reprod* 22, 2488-2493.
- Noblanc A, Kocer A, Drevet JR (2012). Protection post-testiculaire des gamètes mâles contre les dommages radicalaires : le rôle de l'épididyme. *Med Sci* 28, 519-525.
- Nohr EA, Vaeth M, Rasmussen S, Ramlau-Hansen CH, Olsen J (2009). Waiting time to pregnancy according to maternal birthweight and prepregnancy BMI. *Hum Reprod* 24, 226-232.
- Nugent BM, Tobet SA, Lara HE, Lucion AB, Wilson ME, Recabarren SE, Paredes AH (2012). Hormonal programming across the lifespan. *Horm Metab Res* 44, 577-586.
- O'Flynn O'Brien KL, Varghese AC, Agarwal A (2010). The genetic cause of male factor infertility: A review. *Fertil Steril* 93, 1-12.
- Oliva R (2006). Protamines and male infertility. *Hum Reprod Update* 12, 417-435.
- Pasquali R (2006). Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 54, 363-371.
- Pritts EA, Parker WH, Olive DL (2009). Fibroids and infertility: an updated systematic review of the evidence. *Fertil Steril* 91, 1215-1223.
- Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sorensen TI, Olsen J (2007). Subfecundity in overweight and obese couples. *Hum Reprod* 22, 1634-1637.
- Rich-Edwards JW, Spiegelman D, Garland M, Hertzmark E, Hunter DJ, Colditz GA, Willett WC, Wand H, Manson JE (2002). Physical activity, body mass index and ovulatory disorder infertility. *Epidemiology* 13, 184-190.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 19, 41-47.
- Sallmen M, Sandler DP, Hoppin JA, Blair A, Baird DD (2006). Reduced fertility among overweight and obese men. *Epidemiology* 17, 520-523.
- Sermondade N, Elloumi H, Berthaut I, Mathieu E, Delarouzière V, Ravel C, Mandelbaum J (2010). Progressive alcohol-induced sperm alterations leading to spermatogenic arrest, which was reversed after alcohol withdrawal. *Reprod Biomed Online* 20, 324-327.
- Sermondade N, Faure C, Fezeu L, Lévy R, Czernichow S (2012). Obesity and increased risk for oligozoospermia and azoospermia. *Arch Int Med* 172, 440-442.
- Sneed ML, Uhler ML, Grotjan HE, Rapisarda JJ, Lederer KJ, Beltsos AN (2008). Body mass index: impact on IVF success appears age-related. *Human Reprod* 23, 1835-1839.

- Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A (1991). Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod* 6, 811-816.
- Tollner TL, Bevins CL, Cherr GN (2012). Multifunctional glycoprotein DEFB126--a curious story of defensin-clad spermatozoa. *Nat Rev Urol* 9, 365-375.
- Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW (2008). Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reprod* 23, 324-328.
- Van Saen D, Gies I, De Schepper J, Tournaye H, Goossens E (2012). Can pubertal boys with Klinefelter syndrome benefit from spermatogonial stem cell banking. *Hum Reprod* 27, 323-330.
- Wallace WH, Kelsey TW (2012). Human ovarian reserve from conception to the menopause. *PLoS One* 5, e8772.
- Walschaerts M, Bujan L, Isus F, Parinaud J, Mieusset R, Thonneau P.(2012). Cumulative parenthood rates in 1735 couples: impact of male factor infertility. *Hum Reprod* 27, 1184-1190.
- Wegner CC, Clifford AL, Jilbert PM, Henry MA, Gentry WL (2010). Abnormally high body mass index and tobacco use are associated with poor sperm quality as revealed by reduced sperm binding to hyaluronan-coated slides. *Fertil Steril* 93, 332-334.
- WHO Technical Report Series (1992). Recent Advances in Medically Assisted Conception. *World Health Organization* 820, 1-111.
- WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen, 5th edn (2010). Geneva: *World Health Organization*
- Young J (2012). Approach to the male patient with congenital hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 97, 707-718.

## II.2.2 Causes infectieuses

Parmi les causes majeures des altérations de la fertilité se trouvent les pathologies infectieuses, essentiellement les infections sexuellement transmissibles (IST), définies en 2001 par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France comme « des infections dont les agents responsables sont exclusivement ou préférentiellement transmis par voie sexuelle et qui justifient de la prise en charge du ou des partenaires ».

Chez la femme en période d'activité sexuelle, l'atteinte inflammatoire pelvienne (salpingite chronique et endométrite essentiellement) est une des infections les plus fréquentes (Sweet, 2012). Elle peut évoluer à bas bruit et conduire à des lésions tubaires histologiques caractéristiques entraînant souvent une stérilité ou des grossesses ectopiques résultant d'une occlusion tubaire (Haggerty et Ness, 2006). L'infertilité a une origine tubaire dans 50 % des cas et 15 à 21 % des patientes présentant un épisode de salpingite aiguë présenteront une infertilité. Ce risque augmente avec le nombre d'épisodes (Raiga et Mage, 1996). La prévalence de pathologie tubaire chez les couples infertiles a été estimée entre 10 et 30 % (Evers, 2002). Un traitement bien conduit aboutissant à la guérison bactériologique de la salpingite ne met pas à l'abri du déclenchement des processus immunitaires qui engendrent des lésions sclérotrophiques tubaires irréversibles.

Chez l'homme, les infections urogénitales et l'inflammation demeurent un facteur étiologique important de l'infertilité masculine (Rusz et al., 2012). Les infections du tractus génito-urinaire masculin sont responsables d'environ 15 % des infertilités (Pellati et al., 2008). Les infections peuvent toucher différents sites comme les testicules, l'épididyme et les glandes annexes. Les spermatozoïdes eux-mêmes peuvent être affectés (développement, maturation et transport). Les infections des glandes annexes (*Male accessory gland infections* – MAGI) peuvent avoir pour conséquences une altération de la qualité du sperme, notamment en cas de prostatite chronique (La Vignera et al., 2011; Vicari et al., 2012).

### A. Principaux microorganismes impliqués, prévalences et liens avec l'infertilité

De nombreux microorganismes peuvent entraîner des infections uro-génitales. Les bactéries sont les causes les plus fréquentes des infections sexuellement transmissibles, notamment *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoeae*.

Les relations possibles entre microorganismes et infertilité sont schématisées dans le **tableau XII**.

**TABLEAU XII. Associations possibles entre microorganismes et infertilité (Pellati et al., 2008)**

Microorganisme	Infertilité féminine			Infertilité masculine		
	cervico-vaginale	utérine	tubaire/pelvienne	testicule/epididyme	prostate/glandes annexes	sperme
<i>C. trachomatis</i>	oui	oui	oui (très commun)	oui	douteux	possible
<i>N. gonorrhoeae</i>	oui	oui	oui	oui	probable	probable
<i>M. hominis</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>U. urealyticum</i>	probable	possible	?	douteux	douteux	douteux
<i>M. genitalium</i>	probable	possible	probable	douteux	douteux	
Vaginose bactérienne	possible	possible	probable	douteux	douteux	douteux
<i>E. coli</i>	douteux	possible	possible	oui (commun)	oui (commun)	possible
<i>Candida</i>	douteux	douteux	improbable	douteux	douteux	rare cas
<i>T. vaginalis</i>	cofacteur?	douteux	cofacteur?	douteux	douteux	probable
HSV	douteux	douteux	?	douteux	douteux	probable

Le rapport de 2011 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS, 2011) présente l'estimation des principales IST (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis* et syphilis) pour 2005, chez les adultes de 14 à 49 ans. Le nombre total de nouveaux cas a été estimé à 101 millions pour *C. trachomatis*, et 88 millions pour *N. gonorrhoeae*. Le **tableau XIII** donne les estimations mondiales et européennes de ces IST. Depuis 2009, l'*European Center for Disease Prevention and Control* (ECDC) coordonne la surveillance des IST en Europe. Le 1<sup>er</sup> rapport de surveillance couvre les années 1990 à 2009<sup>11</sup>.

**TABLEAU XIII. Estimation des prévalences des infections à *C. trachomatis* et à *N. gonorrhoeae* en Europe et dans le monde en 2005**

Bactérie/Région	Prévalence (%)		Nombre de cas (millions)		
	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Total
<b><i>C. trachomatis</i></b>					
Europe	4,16	1,89	9,41	4,32	13,73
Monde	3,53	2,22	59,28	38,63	97,91
<b><i>N. gonorrhoeae</i></b>					
Europe	0,4	0,21	0,90	0,47	1,37
Monde	1,02	0,79	17,12	13,77	30,89

#### a) *Neisseria gonorrhoeae*

##### *Pathologie*

Chez l'homme, cette bactérie donne fréquemment des uréthrites rarement compliquées d'autres infections du tractus génital. Cependant, en l'absence de traitement, la gonorrhée peut causer épididymite ou orchite, voire une obstruction du transport du sperme et une infertilité (Marshall et al., 1987 ; Osegebe, 1991).

Chez la femme, l'infection initiale touche l'endocol, et s'accompagne d'une infection uréthrale. Une infection ascendante peut survenir dans environ 10–20 % des cas, se traduisant par une infection pelvienne aiguë (salpingite, endométrite, abcès tubo-ovarien) à l'origine de complications chroniques.

##### *Prévalence en Europe et en France*

En Europe, en 2009, 29 202 cas de gonorrhée ont été rapportés dans 28 états, avec 58 % de tous les cas pour le Royaume-Uni et une incidence globale de 9,7/100 000. Elle est 3 fois plus fréquente chez les hommes (15,9/100 000) que chez les femmes (6,3/100 000), et 44 % sont diagnostiqués chez les jeunes de 15 à 24 ans.

Les gonococcies sont majoritairement diagnostiquées chez les hommes, bien que la population des femmes infectées soit certainement sous-estimée en raison du caractère le plus souvent asymptomatique de cette IST. La classe d'âge la plus affectée est celle des 21–30 ans chez les hommes et celle des 16–25 ans chez les femmes. La hausse du nombre annuel d'infections à *N. gonorrhoeae*, notée depuis 1996, s'est accélérée en 2009. Une progression des comportements et pratiques à risque (utilisation inconstante du

<sup>11</sup> [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110526\\_SUR\\_STI\\_in\\_Europe\\_1990-2009.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/110526_SUR_STI_in_Europe_1990-2009.pdf)

préservatif, partenaires multiples, partenaire sexuel d'une personne infectée...) pourrait expliquer cette augmentation. L'infection à *N. gonorrhoeae* peut être associée à d'autres IST (notamment *C. trachomatis*).

## **b) *Chlamydia trachomatis***

### *Pathologie*

Les bactéries du genre *Chlamydia* provoquent des infections oculaires, respiratoires et génitales. Les sérovars D à K sont responsables des infections génitales. La capacité de *C. trachomatis* à se transformer régulièrement à partir des formes dormantes (corps élémentaires) en forme répliquative permet sa persistance dans le tractus génital (Stephens et al., 2011). Les étapes initiales de la réponse immunitaire à l'infection à *Chlamydia* ont été revues récemment (Agrawal et al., 2011). La plupart des infections initialement « silencieuses » peuvent le rester pendant des mois, voire des années. La majorité des femmes et des hommes sont diagnostiqués à la suite d'un test de routine ou d'un dépistage de contacts sexuels.

Le lien entre infertilité et infection à *C. trachomatis* est fort (de Lima Freitas, 2011). La recherche d'anticorps IgG anti-*Chlamydia* est un test sensible et spécifique pour un diagnostic d'infertilité tubaire (Broeze et al., 2011 ; Stephens et al., 2011). Les femmes avec un taux d'IgG anti *C. trachomatis* élevé ont une possibilité de grossesse plus faible même en l'absence de pathologie tubaire évidente (Coppus et al., 2011). Les protéines de la membrane de *C. trachomatis* peuvent accentuer l'inflammation et les femmes qui présentent des anticorps dirigés contre ces protéines ont une possibilité inférieure de mener une grossesse à terme (42 versus 85,7 %) et d'avoir un enfant vivant (0 versus 80 %) (Taylor et al., 2011). La corrélation est très forte en cas de détection d'Ac anti « *heat-shock* » protéines — HSP (Stephens et al., 2011).

Dans une étude chilienne, l'incidence de l'infection à *C. trachomatis* chez les partenaires masculins des couples infertiles est de 38,6 % (Vigil et al., 2002). Chez l'homme, la présence de *Chlamydia* (même asymptomatique) pourrait dérégler la fonction spermatique (Veznik et al., 2004). La prostatite chronique liée à *C. trachomatis* a un impact significatif sur la fertilité des couples, notamment sur la qualité spermatique (Mazzoli et al., 2010) bien que ceci ne soit pas démontré dans toutes les études portant sur les hommes infertiles (Hosseinzadeh, 2004). L'impact de l'infection sur la fertilité masculine pourrait être dû non seulement à une altération du sperme (Eley et al., 2005), mais également à une inflammation du tractus génital (Ochsendorf et al., 1999). Pour d'autres auteurs, la cause principale serait une transmission de l'infection aux partenaires féminins, entraînant une inflammation et la production d'anticorps antispermatozoïdes (Vigil et al., 2002). L'exposition *in vitro* de spermatozoïdes aux corps élémentaires de *C. trachomatis* entraîne une mort cellulaire (Hosseinzadeh et al., 2004).

### *Prévalence en Europe et en France*

En Europe, *C. trachomatis* est la cause d'IST la plus fréquente. En 2009, 343 958 cas de *Chlamydia* ont été rapportés dans 23 états membres, dont 88 % dans 4 pays (Danemark, Norvège, Suède et Royaume-Uni).

En France, en 2008, et ce depuis 1997, le nombre de cas relevés par les réseaux de surveillance n'a cessé d'augmenter<sup>12</sup>. Depuis 2002, le dépistage des formes asymptomatiques est en forte progression.

---

<sup>12</sup> [http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins\\_ist/bulletin\\_ist\\_311208.pdf](http://www.invs.sante.fr/surveillance/ist/bulletins_ist/bulletin_ist_311208.pdf) [archive] Bulletin des réseaux de surveillance des infections sexuellement transmissibles au 31 décembre 2008 – Rénago, Rénachla et RésIST

Une enquête nationale auprès d'un échantillon aléatoire de la population de 18-68 ans a été réalisée par téléphone en 2006. Un dépistage avec un autoprélèvement à domicile a été proposé à un sous-échantillon d'individus âgés de 18 à 44 ans (NatChla). Au total 2 580 personnes ont été testées. La prévalence était de 1,4 % chez les hommes et de 1,6 % chez les femmes âgés de 18 à 44 ans, et plus élevée chez les 18-29 ans (hommes : 2,5 % ; femmes : 3,2 %) (Goulet, 2011).

### **B. Autres bactéries**

L'incidence d'*U. urealyticum* dans le sperme des hommes infertiles varie de 7 à 42 %. Cette infection peut entraîner la mort d'embryon sans nécessairement affecter la qualité du sperme : les spermatozoïdes isolés de sperme infecté présentent des altérations de l'ADN peut-être à l'origine d'une altération du développement embryonnaire (Reichart et al., 2000). Ces bactéries ont également été rendues responsables de troubles de la fertilité chez les femmes (McGowin et Anderson-Smits, 2011). *M. genitalium* est clairement associé aux cervicites, endométrites et, sérologiquement aux salpingites, inflammations pelviennes et stérilités tubaires (Haggerty et Taylor, 2011).

*Escherichia coli* est la cause la plus fréquente d'épididymo-orchite non due à une IST, et est impliquée dans 65-80 % des prostatites aiguës ou chroniques. La bactérie peut donc être à l'origine d'infertilité masculine comme d'autres entérobactéries (*Klebsiella*, *Salmonella* et *Proteus*).

*Helicobacter pylori* est le seul microorganisme à altérer la fertilité sans infecter le tractus génital. Sa prévalence est accrue chez les hommes et femmes infertiles et des anticorps anti-*H. pylori* ont été trouvés dans les fluides génitaux des patients infertiles (fluide folliculaire, sperme, et plus rarement sécrétions vaginales) ; ces anticorps réagissent avec la queue et la région péricentriolaire des spermatozoïdes riches en tubuline qui est homologue de certaines protéines bactériennes, avec pour conséquence une altération de la qualité du sperme.

### **C. Infections par des virus**

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) peut altérer les paramètres du sperme (Kehl et al., 2011), aggraver une IST concomitante, et le traitement peut détériorer le système reproducteur. Les infections à VIH peuvent nécessiter un recours à l'AMP afin d'éviter la transmission du virus au partenaire ou à l'enfant en cas de procréation.

La présence de l'ADN d'*Herpes virus* (HSV) a été démontrée dans environ 50 % des échantillons de sperme d'hommes infertiles, en lien significatif avec des anomalies (nombre, mobilité des spermatozoïdes) (Kapranos et al., 2003).

L'infection par le virus de l'hépatite B peut altérer les paramètres du sperme et entraîner des dommages de l'ADN des spermatozoïdes (Chen et al., 2011). Des résultats similaires ont été observés pour l'infection avec le virus de l'hépatite C (La Vignera et Condorelli, 2012).

On peut noter que certaines infections à *Papilloma virus* pouvant évoluer vers le cancer du col de l'utérus, notamment chez la femme jeune, peuvent être associées de façon marginale à une impossibilité de concevoir. On a observé (Foresta et al., 2010) une prévalence de l'infection du sperme plus forte chez les patients infertiles (10,2 *versus* 2,2 %). Les spermatozoïdes infectés sont capables de transmettre le génome viral aux ovocytes, et certains gènes peuvent être transcrits. Par ailleurs, il existe un risque accru de perte embryonnaire dans les FIV quand le sperme est infecté (Garolla, 2011 ; Foresta et al., 2011).

Enfin, les oreillons ou parotidite ourlienne, dus à un paramyxovirus, *Myxovirus parotidis*, généralement sans conséquence chez le jeune enfant, peuvent entraîner des complications graves à l'âge adulte, notamment une stérilité due à l'atteinte des testicules. Environ 25 % des hommes ayant contracté les oreillons après

leur puberté deviennent infertiles. La vaccination a cependant contribué à une nette diminution de l'incidence des oreillons en France en passant de centaines de milliers de cas par an au milieu des années 1980 à quelques milliers ces dernières années. En 2010, les plus de 20 ans représentaient près de la moitié des cas recensés.

**En conclusion**, les infections touchant le tractus urogénital de l'homme ou de la femme sont une des causes majeures de l'infertilité. Parmi les agents pathogènes recensés, les microorganismes responsables d'IST et notamment *C. trachomatis*, représentent une cible prioritaire de l'action des politiques de santé publique.

En France, la connaissance et la prise en charge des IST ont progressé, avec notamment la réorganisation des structures de prise en charge, le développement des réseaux de surveillance, et du dépistage. Un plan national de lutte contre le VIH/Sida et les IST 2010-2014 a été mis en place.

### **Points-clés**

- Les infections sexuellement transmissibles (IST) sont une cause majeure d'altération de la fertilité même si les infections uro-génitales peuvent bénéficier d'un dépistage et d'une prise en charge systématiques.
- Selon l'OMS environ 448 millions de nouveaux cas d'IST sont détectés chaque année dans le monde.
- *Chlamydia trachomatis* et *Neisseria gonorrhoea* sont les causes les plus fréquentes des IST affectant la fertilité.
- La connaissance incomplète de l'infection et l'hétérogénéité des pratiques incitent à proposer une formation continue des médecins et des campagnes d'information du public.
- La recherche d'un vaccin efficace contre ces infections doit être encouragée, malgré les difficultés rencontrées.

### **RÉFÉRENCES**

Agrawal T, Bhengraj AR, Vats V, Salhan S, Mittal A (2011). Expression of TLR 2, TLR 4 and iNOS in cervical monocytes of *Chlamydia trachomatis*-infected women and their role in host immune response. *Am J Reprod Immunol* 66, 534-543.

Andrade-Rocha FT (2003). Ureaplasma urealyticum and *Mycoplasma hominis* in men attending for routine semen analysis. Prevalence, incidence by age and clinical settings, influence on sperm characteristics, relationship with the leukocyte count and clinical value. *Urol Int* 71, 377-381.

BEH numéros thématiques: 2006, n° 37-38; 2011, n°26-27-28 et 2012, n°29-30.

Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SF, Van Geloven N, Alves MF, Anestad G, Bhattacharya S, Allan J, Guerra-Infante MF, Den Hartog JE, Land JA, Idahl A, Van der Linden PJ, Mouton JW, Ng EH, Van der Steeg JW, Steures P, Svenstrup HF, Tütinen A, Toye B, Van der Veen F, Mol BW (2011). *Chlamydia* antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. *Hum Reprod Update* 17, 301-310.

Cazein F, Le Strat Y, Pillonel J, Lot F, Bousquet V, Pinget R, Le Vu S, Brand D, Brunet C, Thierry D, Leclerc M, Benyelles L, Couturier S, Da Costa C, Barin F, Semaille C (2011). Dépistage du VIH et découvertes de séropositivité, France, 2003-2010. *BEH* n°43-44.

- Chen JW, Cui Y, Zhang XX (2011). Investigate the impact of hepatitis B virus infection on sperm DNA integrity. *Chinese J Exp Clin Virol* 25, 345-347.
- Coppus SF, Land JA, Opmeer BC, Steures P, Eijkemans MJ, Hompes PG, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW, van der Steeg JW (2011). *Chlamydia trachomatis* IgG seropositivity is associated with lower natural conception rates in ovulatory subfertile women without visible tubal pathology. *Hum Reprod* 6, 3061-3067.
- de Lima Freitas NS, Borborema-Santos CM, Barroso Serrão das Neves D, Costa de Oliveira CM, Dutra Ferreira JR, Astolfi-Filho S (2011). High prevalence detection of *Chlamydia trachomatis* by polymerase chain reaction in endocervical samples of infertile women attending university hospital in Manaus-Amazonas, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 72, 220-226.
- Eley A, Pacey AA, Galdiero M, Galdiero M, Galdiero F (2005). Can *Chlamydia trachomatis* directly damage your sperm? *Lancet Infect Dis* 5, 53-57.
- Evers JL (2002). Female subfertility. *Lancet* 360, 151-159.
- Foresta C, Pizzol D, Moretti A, Barzon L, Palù G, Garolla A. (2010) Clinical and prognostic significance of human papillomavirus DNA in the sperm or exfoliated cells of infertile patients and subjects with risk factors. *Fertil Steril* 94, 1723-1727.
- Foresta C, Patassini C, Bertoldo A, Menegazzo M, Francavilla F, Barzon L, Ferlin A (2011). Mechanism of human papillomavirus binding to human spermatozoa and fertilizing ability of infected spermatozoa. *PLoS One* 6, e15036.
- Garolla A, Pizzol D, Foresta C (2011) The role of human papillomavirus on sperm function. *Curr Opin Obstet Gynecol* 23, 232-237.
- Goulet V, De Barbeyrac B, Raheison S, Prudhomme M, Velter A, Semaille C, Warszawski J (2011). Enquête nationale de prévalence de l'infection à *Chlamydia trachomatis* : à quelles personnes proposer un dépistage ? *BEH* n°12.
- Haggerty CL, Ness RB (2006). Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4, 235-247.
- Heard I, Gallay A, Fihman V, Duport N, Levy-Bruhl D, Favre M (2011). Caractéristiques de l'infection par les papillomavirus humains dans des frottis cervicaux normaux en France en 2009. *BEH* n°26-27-28.
- Hosseinzadeh S, Eley A, Pacey AA (2004). Semen quality of men with asymptomatic chlamydial infection. *J Androl* 25, 104-109.
- Kehl S, Weigel M, Müller D, Gentili M, Hornemann A, Sütterlin M (2011). HIV-infection and modern antiretroviral therapy impair sperm quality. *Arch Gynecol Obstet* 284, 229-233.
- La Vignera S, Vicari E, Condorelli RA, D'Agata R, Calogero AE (2011). Male accessory gland infection and sperm parameters (review). *Int J Androl* 34, e330-347.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE (2012). Sperm DNA damage in patients with chronic viral C hepatitis. *Eur J Intern Med* 23, e19-24.
- Marshall FF, Chang T, Vindivich D (1987). Microsurgical vasoepididymostomy to corpus epididymidis in treatment of inflammatory obstructive azoospermia. *Urology* 30, 565-567.
- Mazzoli S, Cai T, Addonizio P, Bechi A, Mondaini N, Bartoletti R (2010). *Chlamydia trachomatis* infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients. *Eur Urol* 57, 708-714.
- McGowin CL, Anderson-Smits C (2011). *Mycoplasma genitalium*: an emerging cause of sexually transmitted disease in women. *PLoS Pathog* 7, e1001324.
- Ochsendorf FR, Ozdemir K, Rabenau H, Fenner T, Oremek R, Milbradt R, Doerr HW (1999). *Chlamydia trachomatis* and male infertility: chlamydia-IgA antibodies in seminal plasma are *C. trachomatis* specific and associated with an inflammatory response. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 12, 143-152.
- OMS (2011). Prevalence and incidence of selected sexually transmitted infections. Organisation Mondiale de la Santé. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241502450_eng.pdf)

- Osegbe DN (1991). Testicular function after unilateral bacterial epididymo-orchitis. *Eur Urol* 19, 204-208.
- Pellati D, Mylonakis I, Bertoloni G, Fiore C, Andrisani A, Ambrosini G, Armanini D (2008). Genital tract infections and infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 140, 3-11.
- Reichart M, Kahane I, Bartoov B (2000). In vivo and in vitro impairment of human and ram sperm nuclear chromatin integrity by sexually transmitted *Ureaplasma urealyticum* infection. *Biol Reprod* 63, 1041-1048.
- Rohde V, Erles K, Sattler HP, Derouet H, Wullich B, Schlehofer JR (1999). Detection of adeno-associated virus in human semen: does viral infection play a role in the pathogenesis of male infertility?. *Fertil Steril* 72, 814-816.
- Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W (2012). Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. *World J Urol* 30, 23-30.
- Stephens AJ, Aubuchon M, Schust DJ (2011). Antichlamydial antibodies, human fertility, and pregnancy wastage. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, 525182.
- Sweet RL (2012). Pelvic Inflammatory Disease: Current Concepts of Diagnosis and Management. *Curr Infect Dis Rep* 14, 194-203.
- Taylor BD, Darville T, Tan C, Bavoil PM, Ness RB, Haggerty CL (2011). The role of *Chlamydia trachomatis* polymorphic membrane proteins in inflammation and sequelae among women with pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011, 989762.
- Veznik Z, Pospisil L, Svecova D, Zajicova A, Unzeitig V (2004). Chlamydiae in the ejaculate: their influence on the quality and morphology of sperm. *Acta Obstet Gynecol Scand* 83, 656-660.
- Vicari E, Calogero AE, Condorelli RA, Vicari LO, La Vignera S (2012). Male accessory gland infection frequency in infertile patients with chronic microbial prostatitis and irritable bowel syndrome. *Int J Androl* 35, 183-189.
- Vigil P, Morales P, Tapia A, Riquelme R, Salgado AM (2002). *Chlamydia trachomatis* infection in male partners of infertile couples: incidence and sperm function. *Andrologia* 34, 155-161.

### II.2.3 Facteurs environnementaux autres qu'infectieux

#### A. Impact des facteurs physiques et chimiques sur la fertilité

Les facteurs environnementaux désignent l'ensemble des facteurs exogènes et non-essentiels aux êtres humains. Il existe plusieurs façons de les catégoriser, selon différents critères tels que leur origine, leur nature, leur mode d'action... Aucune de ces catégorisations n'est pleinement satisfaisante, mais nous partons ici de celle (**Fig. 10**) consistant à distinguer les facteurs de nature physico-chimique (rayonnements, pesticides par exemple, qui peuvent être d'origine naturelle, anthropique ou thérapeutique), sociaux et biologiques (virus, bactéries... cf.II.2.2). Nous avons préféré ne pas distinguer les facteurs dits « comportementaux » (par exemple la nutrition ou le tabagisme) des autres facteurs environnementaux, car l'exposition à tout facteur a une nature comportementale (temps passé au soleil pour l'exposition aux UV par exemple).

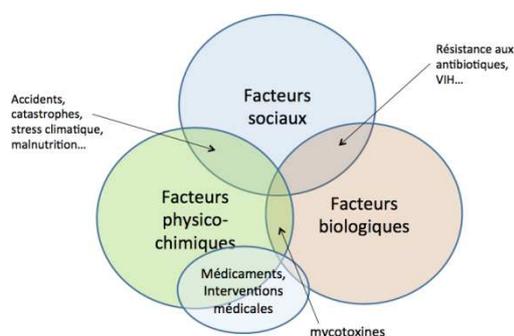


FIGURE 10. Différents types de facteurs environnementaux

Cette classification n'a pas vocation à opposer les différents facteurs entre eux, il est au contraire important de ne pas voir les différents types de facteurs de risque de troubles de la fertilité comme s'excluant mutuellement. Ceci est dû d'une part au caractère multifactoriel des troubles de la fertilité (par exemple, la conjonction de plusieurs anomalies génétiques peut être nécessaire à la survenue d'un trouble de la fertilité chez un couple donné) et d'autre part au fait qu'ils agissent à des *niveaux de causalité* distincts : un mécanisme génétique entraînant une infertilité pourra être dû à une exposition environnementale (de la génération considérée ou des générations précédentes). L'existence de causes génétiques au trouble ne doit donc pas être vue comme excluant un rôle de l'environnement. Pour le sociologue, cette exposition environnementale pourra être vue comme résultant de mécanismes essentiellement sociaux, amenant par exemple les sujets à avoir un comportement ou à vivre dans un lieu où ils seront exposés à ce facteur environnemental. Une anomalie tubaire (cause *proximale* de la stérilité) pourra être due à l'exposition à un agent viral (cause plus *distale*). De même, le surpoids, facteur de risque établi de troubles de la fertilité (Jensen et al., 1999 ; 2004), peut être lui-même causé par l'exposition à des facteurs environnementaux tels que les polluants organiques persistants à l'âge adulte ou durant la vie intra-utérine (Karmaus et al., 2009) ; ces effets doivent donc en partie être pris en compte dans l'estimation du fardeau des maladies dues à l'environnement. On voit bien là l'intrication en cercles concentriques des différents types de causes possibles des troubles de la fertilité.

La fertilité fait partie des caractéristiques de santé humaine les moins fréquemment considérées en relation avec les expositions environnementales. Ceci est probablement dû aux difficultés méthodologiques des études concernant l'impact de l'environnement sur la fertilité, et au nombre limité d'équipes maîtrisant ces difficultés et travaillant sur cette problématique. Sans reprendre des revues méthodologiques plus

détaillées (Bonde, 1996 ; Weinberg et Wilcox, 1998 ; Slama et al., 2004), on peut rappeler certaines spécificités des travaux sur la fertilité :

- l'unité d'observation, quand on s'intéresse à la fertilité du couple, n'est pas l'individu, mais le couple. Elle peut être la recherche de grossesse ou la période sans contraception. La tendance à raisonner au niveau de l'individu ou du couple et s'entend, par exemple dans des assertions souvent répétées comme « 15 % des couples souffriront d'infertilité au cours de leur vie », qui sont approximatives. En effet, la fréquence des troubles de l'infertilité dépend de la taille de la famille souhaitée, de la stabilité du couple et de la persistance du désir de grossesse après un « échec », facteurs qui sont susceptibles de varier fortement d'une époque ou d'une société à l'autre ;
- contrairement à la plupart des autres événements de santé, les sujets (les couples) ne sont pas « à risque » toute leur vie, mais pendant une fraction de temps très limitée qu'ils peuvent généralement eux-même définir. Le dénominateur (nombre de couples « à risque de grossesse » à un moment donné) est donc bien plus difficile à estimer que si on étudie le risque de cancer, où toute la population d'une tranche d'âge donné est à risque à chaque instant ;
- les marqueurs féminins de fertilité (caractéristiques du cycle menstruel, marqueurs d'ovulation), pour être caractérisés efficacement en population générale, impliquent une logistique relativement lourde (prélèvements urinaires ou sanguins répétés durant un ou plusieurs cycles, examens d'imagerie, dosages hormonaux) ; leurs niveaux peuvent être perturbés par l'utilisation, très fréquente, de contraception hormonale. Les caractéristiques hormonales et spermatiques sont relativement variables d'un moment à l'autre chez un même individu (Tielemans et al., 1997). Du fait du taux de participation des études impliquant un recueil spermatique souvent très faible, rendant plausibles les biais de sélection et du design d'étude le plus efficace pour caractériser l'impact de facteurs environnementaux sur les caractéristiques spermatiques il serait nécessaire de prévoir des recueils d'échantillons de sperme répétés chez chaque sujet au cours du temps, une approche jusqu'ici très peu utilisée ;
- la fenêtre d'exposition pertinente pour un effet sur la fertilité du couple débute avant la période sans contraception, ce qui, pour caractériser précisément les expositions, implique de recruter les couples avant l'arrêt de la contraception, ou en tout cas avant le début de la grossesse. Une telle approche est très lourde sur le plan logistique et a été très rarement mise en œuvre (Toft et al., 2012).

Pour la plupart des facteurs environnementaux, il faut noter que les connaissances actuelles concernant l'impact sur la fertilité sont limitées à l'effet potentiel des expositions à l'âge adulte, donc à relativement court terme. Pour un tout petit nombre de facteurs environnementaux, on dispose d'études de qualité concernant l'effet à long terme d'expositions dans l'enfance ou durant la vie intra-utérine, qui, d'après l'expérimentation animale, pourraient constituer des fenêtres de sensibilité accrue aux polluants environnementaux. Il n'y a guère que pour le tabac, le Distilbène, et certains polluants organiques persistants que des connaissances concernant l'impact à long terme sur la fertilité humaine des expositions proches de la vie intra-utérine sont disponibles. Pour les autres polluants, dont l'exposition est très difficile à reconstituer rétrospectivement, les données sont très limitées, ce qui ne signifie bien sûr pas qu'il faille considérer qu'ils sont sans effet, mais plutôt que les seules données scientifiques disponibles sont celles issues de l'expérimentation animale, chez des espèces dont la sensibilité de la fonction de reproduction aux facteurs environnementaux peut être très différente de celle de l'espèce humaine.

Les résultats présentés ci-dessous ne peuvent être considérés comme représentant l'ensemble des connaissances ; nous avons choisi d'insister davantage sur certains facteurs pour lesquels les connaissances ont évolué au cours des dernières années.

### **a) Tabac**

Ce sont d'abord les effets à court terme du tabagisme actif qui ont été considérés. Du côté masculin, le tabagisme à l'âge adulte a été associé à une altération des caractéristiques spermatiques, correspondant à une diminution de 10 à 20 % de la concentration spermatique chez les hommes fumant, par rapport à ceux ne fumant pas (Vine, 1994 ; 1996).

Dans le cas d'une exposition durant la vie intra-utérine, le tabagisme est associé, du côté masculin à un âge à la puberté plus précoce (Ravnborg et al., 2011), à un volume testiculaire à l'âge adulte diminué (Jensen et al., 2005 ; Ravnborg et al., 2011) ainsi qu'à des caractéristiques spermatiques à l'âge adulte altérées (concentration spermatique notamment). L'exposition intra-utérine au tabac a aussi été associée à une réduction de la fertilité caractérisée par le délai nécessaire pour concevoir (Jensen et al., 1998). Le tabagisme à l'âge adulte, durant la période de recherche de grossesse, chez l'homme comme chez la femme, est également associé à une augmentation du délai pour obtenir une grossesse (Jensen et al., 1998) en l'absence d'exposition prénatale.

### **b) Polluants atmosphériques**

Quelques études ont suggéré une altération des caractéristiques spermatiques à court terme en relation avec les niveaux de pollution atmosphérique. Deux études longitudinales vont toutes deux dans le sens d'un effet possible de certains polluants de l'air sur des caractéristiques spermatiques, mais sont limitées du point de vue de la mesure de l'exposition (Rubes et al., 2005 ; Sokol et al., 2006). A titre d'illustration, Rubes et al. (2005) ont traité l'exposition de façon binaire, en comparant la qualité du sperme entre une saison « polluée » (hiver) et une saison moins polluée. Une autre étude longitudinale donnait peu de détails sur l'approche utilisée pour estimer l'exposition (Sokol et al., 2006). Du fait des très faibles taux de participation dans les études sur la qualité du sperme, les études transversales sont en principe plus sensibles aux biais de sélection ; l'étude transversale réalisée en Italie par Rosa et al. (Rosa et al., 2003) présente toutefois l'intérêt d'utiliser un biomarqueur pour estimer l'exposition aux polluants atmosphériques.

Sur un plan plus fondamental, des travaux de toxicologie indiquent que les polluants atmosphériques issus du trafic routier, et notamment les fumées de diesel, peuvent agir comme perturbateur endocrinien et que l'exposition durant le développement peut être associée à des altérations des caractéristiques spermatiques au stade adulte (Watanabe et Kurita, 2001). Une expérimentation chez l'animal a aussi indiqué un effet de l'exposition du mâle à la pollution atmosphérique sur les caractéristiques génétiques transmises à la descendance (Somers et al., 2004). L'effet des polluants atmosphériques sur la fertilité humaine ne peut donc à l'heure actuelle être considéré comme établi ; son étude mérite une attention particulière du fait des éléments de la littérature animale et de la fréquence élevée de l'exposition en population générale.

### **c) Polluants de l'eau de boisson**

Dans les pays industrialisés (où l'on considérera le risque infectieux provenant de l'eau de boisson comme contrôlé), les principaux polluants de l'eau de boisson sont les sous-produits de chloration (très vaste famille incluant des centaines de composés dont les trihalométhanes ou la famille des acides haloacétiques), certains pesticides, les nitrates et métaux lourds. Certains travaux ont suggéré un impact des sous-produits de chloration sur les caractéristiques spermatiques (Fenster et al., 2003) mais le niveau de preuve peut globalement être considéré comme faible (Luben et al., 2007).

#### **d) Métaux**

L'exposition masculine au plomb a un impact sur les caractéristiques spermatiques (Bonde et al., 2002), sur la fertilité du couple (estimée par le délai pour concevoir une grossesse) (Sallmen et al., 2000) ainsi que sur la fréquence de l'infertilité involontaire (Sallmen, 2001). L'exposition féminine au plomb a été moins étudiée (Sallmen et al., 1995). Le cadmium est aussi susceptible d'influencer la fertilité (Buck Louis et al., 2012).

#### **e) Pesticides**

Le pesticide DBCP (Dibromochloropropane) constitue un des premiers exemples historiques convaincant de facteur identifié comme pouvant altérer les caractéristiques spermatiques (Meeker et al., 2008 ; Whorton et Foliat, 1988).

D'autres travaux plus récents ont commencé à s'intéresser aux pesticides non persistants, et notamment le chlorpyrifos, les pyréthrine, des pesticides organophosphorés (Meeker et al., 2004 ; 2006 ; 2008).

#### **f) Polluants organiques persistants (POP), dont dioxine, PCB, DDT**

Un effet des polluants organiques persistants sur la fonction ovarienne (durée des phases du cycle menstruel) a été suggéré (Windham et al., 2005) ; ceci incite à se poser la question de l'impact de ces substances sur la fertilité des couples. Une étude a suggéré un impact de l'exposition à la dioxine sur la fertilité des couples (Eskenazi et al., 2010). L'exposition à la dioxine (2,3,7,8 TCDD) durant la vie intra-utérine pourrait par ailleurs avoir une influence sur la concentration spermatique, comme le suggère une cohorte réalisée parmi la population exposée après la catastrophe de Seveso (Mocarelli et al., 2011).

Concernant l'exposition aux polluants organiques persistants tels que DDT, PCB et retardateurs de flamme bromés (PBDE) à l'âge adulte, une étude parmi les couples de la cohorte bretonne Pélagie a étudié l'association entre les niveaux de ces polluants dosés dans le sang du cordon ombilical à la naissance et le délai nécessaire pour concevoir la grossesse (Chevrier et al., 2012). Cette étude passe aussi en revue la littérature existante. Elle observe une nette diminution de la probabilité de grossesse en association avec les niveaux de PCB, notamment le PCB153, stable après différentes analyses de sensibilité dont l'une visant à corriger l'intervalle de temps entre le début de la période de recherche de grossesse et le moment du prélèvement biologique. Dans une étude parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro*, les niveaux de PCB153 étaient associés à une augmentation du risque d'échec de l'implantation (Meeker et al., 2011).

Un effet possible de l'exposition au DDT durant la vie intra-utérine sur la fertilité a aussi été rapporté (Cohn et al., 2003).

D'autres membres de la famille des polluants organiques persistants (retardateurs de flamme, composés perfluorés) sont discutés ci-dessous.

#### **g) Retardateurs de flamme bromés**

Une étude auprès de 223 femmes de la cohorte californienne Chamacos a rapporté une diminution de la fécondabilité en association avec les niveaux de PBDE (retardateurs de flamme bromés, congénères 100, 153) dosés dans le sérum durant la grossesse (Harley et al., 2010). Concernant le congénère PBDE209, aucune association n'était observée dans la cohorte Pélagie auprès de 394 femmes, avec un dosage des PBDE dans le sang du cordon (Chevrier et al., 2012), mais la proportion de sujets pour qui les niveaux étaient supérieurs à la limite de détection était relativement faible, limitant la puissance statistique.

## **h) Composés perfluorés**

Une étude de taille importante, réalisée parmi 1 240 couples de la *Danish National Birth Cohort* chez qui les niveaux de composés perfluorés ont été dosés durant la grossesse chez la femme, a rapporté une augmentation monotone du risque d'infécondité involontaire du couple en association avec les concentrations sériques de PFOA (Fei et al., 2009). Une étude s'appuyant sur la cohorte norvégienne *MOBA* a indiqué qu'une association ne se retrouvait que chez les couples ayant déjà eu un enfant (*odds-ratio* d'infécondité de l'ordre de 2 en association dans le quartile d'exposition le plus élevé), mais pas chez les couples n'ayant jamais eu d'enfant avant la tentative de grossesse considérée (*odds-ratio* d'infécondité inférieurs à 1) (Whitworth et al., 2012). Whitworth et al. ont émis l'hypothèse que l'effet apparent du PFOA sur la fertilité du couple chez les couples ayant déjà eu un enfant pouvait être dû à un biais lié à la diminution de la charge corporelle en PFOA durant la grossesse et l'allaitement, suivie d'une augmentation des niveaux après la fin de l'allaitement, augmentation d'autant plus importante que le délai avant la grossesse suivante sera long, ce qui est le cas en cas d'infécondité involontaire.

Concernant la fertilité masculine, au moins trois études transversales incluant chacune plus d'une centaine d'hommes ont caractérisé l'impact potentiel des composés perfluorés sur les paramètres spermatiques conventionnels (Joensen et al., 2009 ; Specht et al., 2012). L'étude réalisée au Danemark auprès de 105 jeunes hommes a indiqué une concentration spermatique plus faible chez les hommes ayant des niveaux combinés de PFOA et PFOS élevés ; il n'y avait pas d'association nette quand chaque composé était considéré séparément (Joensen et al., 2009). Parmi 256 hommes recrutés dans une clinique de fécondité *in vitro* de l'Université de Duke (Caroline du Nord), aucune association entre les niveaux de composés perfluorés et les caractéristiques spermatiques n'a été mise en évidence (Raymer et al., 2011). Une étude, réalisée auprès de 604 hommes partenaires de femmes enceintes recrutés au Groenland, en Pologne et en Ukraine (Specht et al., 2012) n'a pas observé d'association entre les niveaux de composés perfluorés (PFOA, PFOS, PFNA et PFHxS) sur l'intégrité de l'ADN spermatique et les hormones reproductives.

Dans l'ensemble, il n'y a pas d'élément fort indiquant un impact des composés perfluorés (PFOA, PFOS) aux doses actuellement rencontrées en population générale sur la fertilité masculine ou la fertilité des couples.

Enfin, un impact de l'exposition aux perfluorocarbures (PFC) sur l'âge de ménopause a été rapporté (Knox et al., 2011).

### **i) Le cas du Distilbène (DES)**

Le Distilbène (ou DES), prescrit aux femmes enceintes françaises entre les années 1950 et 1977, a un impact sur la fertilité des femmes exposées *in utero* et sur la descendance de celles-ci (risque accru de malformations congénitales des organes génitaux masculins). Dans le cas où le fœtus exposé est de sexe masculin, il ne semble pas y avoir d'impact sur la fertilité ultérieure (Wilcox et al., 1995).

### **j) Phtalates**

La plupart des études ayant cherché à répliquer chez l'homme les travaux réalisés sur l'animal suggérant un impact des phtalates sur la fertilité sont de nature transversale (dosage simultané des phtalates et des caractéristiques spermatiques), et donc de qualité limitée étant donné le caractère peu persistant de cette exposition (Hauser et al., 2006 ; 2007). Cependant, différents travaux, sur des effectifs en général assez réduits, rapportent un lien entre l'exposition au DEHP (phtalate le plus couramment utilisé) et une altération de la qualité du sperme chez les adultes masculins (Duty et al., 2003 ; Huang et al., 2011) ou la survenue de puberté précoce chez les jeunes filles (Wolff et al., 2010).

Des travaux expérimentaux à partir de testicules fœtaux humains en culture montrent un impact de certains phtalates sur la production de cellules germinales (Lambrot et al., 2009).

### **k) Phénols (dont Bisphénol A)**

Concernant l'homme, certains travaux suggèrent un impact du Bisphénol A sur la fonction sexuelle masculine (Li et al., 2010). Les travaux concernant les effets du Bisphénol A sur les caractéristiques spermatiques sont pour la plupart limités par leur approche transversale (Meeker et al., 2010 ; Mendiola et al., 2010). Une étude en milieu professionnel réalisée auprès de travailleurs chinois exposés à des niveaux de Bisphénol A plus élevés que ceux constatés dans la population générale, a rapporté une plus faible concentration et mobilité des spermatozoïdes, par rapport à des travailleurs non exposés (Li et al., 2011).

Au niveau des couples, une étude prospective parmi des couples faisant une tentative de fécondation *in vitro* a mis en évidence une augmentation de la fréquence de l'échec de l'implantation de l'embryon avec la moyenne des niveaux de Bisphénol A dosés lors de deux prélèvements urinaires réalisés entre le début du cycle menstruel et le jour du transfert embryonnaire (Ehrlich et al., 2012).

### **l) Solvants**

Certains solvants ont un impact possible sur la fertilité, notamment les éthers de glycol. D'après les expertises collectives sur les éthers de glycols publiées en 1999 et 2006 :

- Les éthers de glycol pour lesquels un effet sur les gonades mâles (chez l'animal) est démontré et ayant un effet sur la fertilité sont EGME, EGEE, DEGDME, TEGME ;
- Les éthers de glycols ayant probablement un effet sur les gonades mâles (chez l'animal) sont EGnPE, EGPhE, EGDME, DEGME, TEGDME ;
- Les éthers de glycol ayant probablement un effet sur les gonades femelles (chez l'animal) sont EGME, EGEE, EGBE, EGPhE, TEGDME ;
- La classification européenne (Directive 67/548) a classé comme reprotoxique de catégorie 2 l'EGME et son acétate, l'EGEE et son acétate, l'EGDME, le TEGDME (pour ses effets sur le développement) et le 2PG1ME et son acétate (isomères  $\alpha$  minoritaires du PGME) et comme reprotoxique de catégorie 3 le DEGME et le TEGDME (pour ses effets sur la fertilité).

Les études épidémiologiques réalisées en France au début des années 2000 (Ben-Brik et al., 2004 ; 2007) auprès des agents de la ville de Paris et des agents de la RATP montrent une atteinte de la qualité du sperme dans les populations ayant été exposées professionnellement aux éthers de glycols (principalement diminution du nombre de spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux). Ces effets ont été constatés lorsque l'exposition a été estimée par questionnaire permettant de calculer rétrospectivement un indicateur d'exposition cumulée (prenant en compte le nombre d'années et la fréquence d'utilisation de préparations contenant des éthers de glycol). Cependant, lorsque l'exposition a été évaluée sur la base des concentrations urinaires en métabolites, reflétant l'exposition récente, aucune association n'a été retrouvée avec les paramètres du sperme. La consultation de plus de 4 000 fiches de données de sécurité a permis d'estimer avec précision la répartition des éthers de glycols dans les préparations chimiques employées au cours des années. Alors qu'en 1990 les éthers reprotoxiques étaient présents dans plus de 60 % des préparations à base d'éthers de glycol, ce pourcentage est descendu à 3 % à partir de 1995. Lorsque les analyses portant sur l'indice d'exposition cumulée ont été stratifiées en fonction de la période d'utilisation, les effets sur la qualité du sperme précédemment décrits n'ont été observés que chez les individus ayant employé des préparations contenant des éthers de glycol avant 1995.

Ces résultats suggèrent que les effets induits par les éthers de glycol reprotoxiques, bien que potentiellement réversibles car ils n'affectent pas les spermatogonies, peuvent perdurer durant nombreuses années.

#### **m) Rayonnements ionisants**

Les rayonnements ionisants ont un impact sur la spermatogenèse et la réserve ovarienne. Peu d'études se sont penchées sur l'impact de cette exposition à faible dose sur la fertilité masculine, féminine ou la fertilité des couples. La question est toutefois particulièrement pertinente dans le contexte de l'amélioration de l'espérance de vie des sujets traités dans l'enfance ou à un âge jeune pour cancer, par radiothérapie notamment. L'effet néfaste des rayonnements ionisants sur les caractéristiques spermatiques est établi pour une exposition testiculaire au-dessus de 0,1 Gray (Centola et al., 1994 ; Clifton et Bremner, 1983). L'effet des rayonnements ionisants à forte dose sur la fonction ovarienne et le risque de stérilité est établi (Ogilvy-Stuart et Shalet, 1993).

#### **n) Champs électro-magnétiques**

Certaines études chez le rat ont observé, en cas d'exposition aux radiofréquences de téléphonie mobile, une diminution du diamètre des tubes séminifères et du nombre de spermatozoïdes, ou une altération de leur morphologie. D'autres en revanche ne retrouvaient pas d'effet délétère sur la spermatogenèse et fertilité (Derias et al., 2006). Les radiofréquences émises par les téléphones mobiles pourraient affecter la fonction reproductive par leurs effets thermiques, non thermiques ou par la combinaison des deux.

La preuve d'un retentissement de l'exposition aux téléphones mobiles sur la fertilité n'a pas formellement été démontrée et l'extrapolation chez l'homme des résultats retrouvés chez l'animal est difficile.

#### **o) Chaleur**

Les testicules sont situés à l'extérieur du corps et leur température idéale de fonctionnement est inférieure d'un à deux degrés à celle de l'organisme. L'exposition à la chaleur a un impact sur la spermatogenèse (Jensen et al., 2006). On constate notamment, dans un délai d'un à deux mois après une exposition des testicules à une forte chaleur, une diminution de la concentration des spermatozoïdes.

**En conclusion**, les connaissances actuelles concernant l'impact des facteurs environnementaux sur la fertilité résultent en grande partie de travaux réalisés au cours des 20 dernières années, dans la foulée du développement d'outils tels que les biomarqueurs d'exposition. Le cas particulier des expositions professionnelles est abordé dans d'autres revues (Jensen et al., 2006).

Les difficultés méthodologiques et le coût des études sur la fertilité, dans un contexte où les moyens humains et financiers alloués sont limités, expliquent probablement que, pour beaucoup de substances, nous disposons de peu d'études de bonne qualité réalisées chez l'humain.

### ***Points-clés***

- L'exposition à certains facteurs environnementaux physiques ou chimiques a un impact avéré sur la fertilité humaine ; il s'agit notamment de métaux lourds, de polluants organiques persistants comme les PCB et pesticides organochlorés, de solvants... Pour certains de ces facteurs, l'exposition est fréquente en population générale.
- Pour beaucoup d'autres facteurs (phtalates, composés perfluorés...), cet effet est suspecté, du fait d'éléments issus de l'expérimentation animale.
- Les données sur l'exposition aux facteurs environnementaux en population générale et les éléments sur leur impact sont trop limités pour quantifier précisément la proportion de cas de troubles de la fertilité attribuables aux facteurs environnementaux.

Les besoins de recherche incluent :

- La nécessité d'études sur des marqueurs biologiques de fertilité masculine et féminine ;
- Le développement de cohortes permettant une quantification des expositions dès la vie intra-utérine (fenêtre de sensibilité accrue suggérée par l'expérimentation animale) et un suivi de leur potentiel impact ultérieur sur la fertilité à l'âge adulte.
- Le recours à des études s'appuyant sur des prélèvements biologiques répétés pour estimer l'exposition à des polluants non persistants dans l'organisme, qui sont ceux pour lesquels les données sont les plus parcellaires.
- La prise en compte des multiexpositions (concept d'exposome), qui implique notamment la réalisation d'études avec un effectif très important.
- Des études s'intéressant à la possibilité d'effets transgénérationnels.

*NB : Dans le cadre de ses missions, l'Inserm a publié en 2011 une expertise collective intitulée « Reproduction et environnement ». Cette expertise fait le point sur les données objectives recueillies dans différents pays sur la détérioration de la fonction de reproduction au cours du temps et analyse les travaux de recherche sur les effets potentiels de différentes substances chimiques (Bisphénol A, phtalates, retardateurs de flamme polybromés, composés perfluorés, parabènes). Une synthèse de cette expertise est présentée en **annexe E**.*

## RÉFÉRENCES

- Aitken RJ, Jones KT and Robertson SA (2012, sous presse). Reactive Oxygen Species and Sperm Function--in Sickness and in Health. *J Androl* doi: 10.2164/jandrol.112.016535.
- Bakos HW, Henshaw RC, Mitchell M, Lane M (2011). Paternal body mass index is associated with decreased blastocyst development and reduced live birth rates following assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 95, 1700-1704.
- Ben-Brik E, Jérôme L, Arnaud I, Yous S, Labat L, Haguenoer JM, Multigner L (2004). Exposure to glycol ethers in a population of French men evaluated by measurement of urinary alkoxy-carboxylic acids. *Int Arch Occup Environ Health* 77, 368-372.
- Bonde JP (1996). Fertility and environmental pollutants with reference to male fecundity. *Arctic Med Res* 55, 35-37.
- Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, Caruso F, Giwercman A, Bisanti L, Porru S, Vanhoorne M, Comhaire F, Zschiesche W (2002). Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59, 234-242.
- Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, Chen Z, Kim S, Caldwell KL, Barr DB (2012). Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere* 87, 1201-1207.
- Centola GM, Keller JW, Henzler M, Rubin P (1994). Effect of low-dose testicular irradiation on sperm count and fertility in patients with testicular seminoma. *J Androl* 15, 608-613.
- Chevrier C, Warembourg C, Gaudreau E, Monfort C, Le Blanc A, Guldner L, Cordier S (2012). Exposure to organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls, seafood consumption and time-to-pregnancy in the PELAGIE cohort. *Epidemiology*, sous presse.
- Clifton DK, Bremner WJ (1983). The effect of testicular x-irradiation on spermatogenesis in man. A comparison with the mouse. *J Androl* 4, 387-392.
- Cohn BA, Cirillo PM, Wolff MS, Schwingl PJ, Cohen RD, Sholtz RI, Ferrara A, Christianson RE, van den Berg BJ, Siteri PK (2003). DDT and DDE exposure in mothers and time to pregnancy in daughters. *Lancet* 361, 2205-2206.
- Derias EMB, Stefanis P, Drakeley A, Gazvani R, Lewis Jones DI (2006). Growing concern over the safety of using mobile phones and male fertility. *Arch Androl* 52, 9-14.
- de Rosa M, Zarrilli S, Paesano L, Carbone U, Boggia B, Petretta M, Maisto A, Cimmino F, Puca G, Colao A, Lombardi G (2003). Traffic pollutants affect fertility in men. *Hum Reprod* 18, 1055-1061.
- Duty SM, Silva MJ, Barr DB, Brock JW, Ryan L, Chen Z, Herrick RF, Christiani DC, Hauser R (2003). Phthalate exposure and human semen parameters. *Epidemiology* 14, 269-277.
- Ehrlich S, Williams PL, Missmer SA, Flaws JA, Berry KF, Calafat AM, Ye X, Petrozza JC, Wright D, Hauser R (2012). Urinary Bisphenol A Concentrations and Implantation Failure among Women Undergoing In Vitro Fertilization. *Environ Health Perspect* 120, 978-983.
- Eskenazi B, Warner M, Marks AR, Samuels S, Needham L, Brambilla P, Mocarelli P (2010). Serum dioxin concentrations and time to pregnancy. *Epidemiology* 21, 224-231.
- Fei C, McLaughlin JK, Lipworth L, Olsen J (2009). Maternal levels of perfluorinated chemicals and subfecundity. *Hum Reprod* 24, 1200-1205.
- Fenster L, Waller K, Windham G, Henneman T, Anderson M, Mendola P, Overstreet JW, Swan SH (2003). Trihalomethane levels in home tap water and semen quality. *Epidemiology* 14, 650-658.
- Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, Nakayama O, Makishima M, Matsuda M and Shimomura I (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest* 114, 1752-1761.

- Hakonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, Bungum M, Ernst EH, Hansen ML and Ramlau-Hansen CH (2011). Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 8,24.
- Harley KG, Marks AR, Chevrier J, Bradman A, Sjödin A, Eskenazi B (2010). PBDE concentrations in women's serum and fecundability. *Environ Health Perspect* 118, 699-704.
- Hauser R, Meeker JD, Duty S, Silva MJ, Calafat AM (2006). Altered Semen Quality in Relation to Urinary Concentrations of Phthalate Monoester and Oxidative Metabolites. *Epidemiology* 17, 682-691.
- Hauser R, Meeker JD, Singh NP, Silva MJ, Ryan L, Duty S, Calafat AM (2007). DNA damage in human sperm is related to urinary levels of phthalate monoester and oxidative metabolites. *Hum Reprod* 22, 688-695.
- Huang LP, Lee CC, Hsu PC, Shih TS (2011). The association between semen quality in workers and the concentration of di(2-ethylhexyl) phthalate in polyvinyl chloride pellet plant air. *Fertil Steril* 96, 90-94.
- Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, Skakkebaek NE (2004). Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 82, 863-870.
- Jensen TK, Bonde JP, Joffe M (2006). The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med* 56, 544-553.
- Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebaek NE, Olsen J (1998). Adult and prenatal exposures to tobacco smoke as risk indicators of fertility among 430 Danish couples. *Am J Epidemiol* 148, 992-997.
- Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP (2005). Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod* 20, 2559-2566.
- Jensen TK, Scheike T, Keiding N, Schaumburg I, Grandjean P (1999). Fecundability in relation to body mass and menstrual cycle patterns. *Epidemiology* 10, 422-428.
- Joensen UN, Bossi R, Leffers H, Jensen AA, Skakkebaek NE, Jørgensen N (2009). Do perfluoroalkyl compounds impair human semen quality? *Environ Health Perspect* 117, 923-927.
- Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang J, Mikucki D, Haan P, Davis S (2009). Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med* 66, 143-149.
- Knox SS, Jackson T, Javins B, Frisbee SJ, Shankar A, Ducatman AM (2011). Implications of early menopause in women exposed to perfluorocarbons. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1747-1753.
- La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E and Calogero AE (2012). Negative effect of increased body weight on sperm conventional and nonconventional flow cytometric sperm parameters. *J Androl* 33, 53-58.
- Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V (2009). Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 117, 32-37.
- Li D, Zhou Z, Qing D, He Y, Wu T, Miao M, Wang J, Weng X, Ferber JR, Herrinton LJ, Zhu Q, Gao E, Checkoway H, Yuan W (2010). Occupational exposure to bisphenol-A (BPA) and the risk of self-reported male sexual dysfunction. *Hum Reprod* 25, 519-527.
- Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, Herrinton LJ, Gao E, Yuan W (2011). Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril* 95, 625-630.
- Luben TJ, Olshan AF, Herring AH, Jeffay S, Strader L, Buus RM, Chan RL, Savitz DA, Singer PC, Weinberg HS, Perreault SD (2007). The healthy men study: an evaluation of exposure to disinfection by-products in tap water and sperm quality. *Environ Health Perspect* 115, 1169-1176.
- Meeker JD, Barr DB, Hauser R (2008). Human semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary metabolites of pyrethroid insecticides. *Hum Reprod* 23, 1932-1940.

- Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, Ye X, Hauser R (2010). Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. *Reprod Toxicol* 30, 532-539.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Hauser R (2006). Exposure to nonpersistent insecticides and male reproductive hormones. *Epidemiology* 17, 61-68.
- Meeker JD, Ryan L, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Bravo R, Hauser R (2004). The relationship of urinary metabolites of carbaryl/naphthalene and chlorpyrifos with human semen quality. *Environ Health Perspect* 112, 1665-1670.
- Meeker JD, Maity A, Missmer SA, Williams PL, Mahalingaiah S, Ehrlich S, Berry KF, Altshul L, Perry MJ, Cramer DW, Hauser R (2011). Serum concentrations of polychlorinated biphenyls in relation to in vitro fertilization outcomes. *Environ Health Perspect* 119, 1010-1016.
- Meeker JD, Singh NP, Ryan L, Duty SM, Barr DB, Herrick RF, Bennett DH, Hauser R (2004). Urinary levels of insecticide metabolites and DNA damage in human sperm. *Hum Reprod* 19, 2573-2580.
- Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, Drobnis EZ, Wang C, Sparks A, Thurston SW, Liu F, Swan SH (2010). Are environmental levels of bisphenol a associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect* 118, 1286-1291.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Needham LL, Patterson DG Jr, Limonta G, Falbo R, Signorini S, Bertona M, Crespi C, Sarto C, Scott PK, Turner WE, Brambilla P (2011). Perinatal exposure to low doses of dioxin can permanently impair human semen quality. *Environ Health Perspect* 119, 713-718.
- Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, Eustache F (2007). Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med* 64, 467-473.
- Ogilvy-Stuart AL, Shalet SM (1993). Effect of radiation on the human reproductive system. *Environ Health Perspect* 1993 101, 109-116.
- Ravnborg TL, Jensen TK, Andersson AM, Toppari J, Skakkebaek NE, Jørgensen N (2011). Prenatal and adult exposures to smoking are associated with adverse effects on reproductive hormones, semen quality, final height and body mass index. *Hum Reprod* 26, 1000-1011.
- Raymer JH, Michael LC, Studabaker WB, Olsen GW, Sloan CS, Wilcosky T, Walmer DK (2012). Concentrations of perfluorooctane sulfonate (PFOS) and perfluorooctanoate (PFOA) and their associations with human semen quality measurements. *Reprod Toxicol* 33, 419-427.
- Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, Robbins WA, Perreault SD (2005). Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. *Hum Reprod* 20, 2776-2783.
- Rybar R, Kopecka V, Prinosilova P, Markova P, Rubes J (2011). Male obesity and age in relationship to semen parameters and sperm chromatin integrity. *Andrologia* 43, 286-291.
- Sallmen M (2001). Exposure to lead and male fertility. *Int J Occup Med Environ Health* 14, 219-222.
- Sallmen M, Anttila A, Lindbohm ML, Kyrrönen P, Taskinen H, Hemminki K (1995). Time to pregnancy among women occupationally exposed to lead. *J Occup Environ Med* 37, 931-934.
- Sallmén M, Lindbohm ML, Anttila A, Taskinen H, Hemminki K (2000). Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. *Epidemiology* 11, 141-147.
- Sermondade N, Massin N, Boitrelle F, Pfeiffer J, Eustache F, Sifer C, Czernichow S, Levy R (2012). Sperm parameters and male fertility after bariatric surgery: three case series. *Reprod Biomed Online* 24, 206-210.
- Slama R, Bouyer J, Remontet L, Spira A (2004). Epidemiology of Male Reproductive Function: a Field Searching for Tools. *Rev Epidemiol Sante Publique* 52, 221-242.
- Sokol RZ, Kraft P, Fowler IM, Mamet R, Kim E, Berhane KT (2006). Exposure to environmental ozone alters semen quality. *Environ Health Perspect* 114, 360-365.

- Somers CM, McCarry BE, Malek F, Quinn JS (2004). Reduction of particulate air pollution lowers the risk of heritable mutations in mice. *Science* 304, 1008-1010.
- Specht IO, Hougaard KS, Spanò M, Bizzaro D, Manicardi GC, Lindh CH, Toft G, Jönsson BA, Giwercman A, Bonde JP (2012). Sperm DNA integrity in relation to exposure to environmental perfluoroalkyl substances - A study of spouses of pregnant women in three geographical regions. *Reprod Toxicol* 33, 577-583.
- Tielemans E, Heederik D, Burdorf A, Loomis D, Habbema DF (1997). Intraindividual variability and redundancy of semen parameters. *Epidemiology* 8, 99-103.
- Toft G, Jönsson BA, Lindh CH, Jensen TK, HjollundNH, Vested A, Bonde JP (2012). Association between Pregnancy Loss and Urinary Phthalate Levels around the Time of Conception. *Environ Health Perspect* 120, 458-463.
- Tunc O, Bakos HW, Tremellen K (2011). Impact of body mass index on seminal oxidative stress. *Andrologia* 43, 121-128.
- Vine MF (1996). Smoking and male reproduction: a review. *Int J Androl* 19, 323-337.
- Vine MF, Margolin BH, Morrison HI, Hulka BS (1994). Cigarette smoking and sperm density: a meta-analysis. *Fertil Steril* 61, 35-43.
- Watanabe N, Kurita M (2001). The masculinization of the fetus during pregnancy due to inhalation of diesel exhaust. *Environ Health Perspect* 109, 111-119.
- Watanabe N, Oonuki Y (1999). Inhalation of diesel engine exhaust affects spermatogenesis in growing male rats. *Environ Health Perspect* 107, 539-544.
- Weinberg CR, Wilcox AJ (1998). Reproductive epidemiology. In: *Modern Epidemiology*. edn. Edité par Rothman KJ et Greenland S. Washington (Etats-Unis) Lippincott-Raven; pp. 585-608.
- Whitworth KW, Haug LS, Baird DD, Becher G, Hoppin JA, Skjaerven R, Thomsen C, Eggesbo M, Travlos G, Wilson R, Longnecker MP (2012). Perfluorinated compounds and subfecundity in pregnant women. *Epidemiology* 23, 257-263.
- Whorton D, Foliart D (1988). DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol* 2, 155-161.
- Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH (1977). Infertility in male pesticide workers. *Lancet* 310, 1259-1261.
- Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR, Hornsby PP, Herbst AL (1995). Fertility in men exposed prenatally to diethylstilbestrol. *N Engl J Med* 332, 1411-1416.
- Windham GC, Lee D, Mitchell P, Anderson M, Petreas M, Lasley B (2005). Exposure to Organochlorine Compounds and Effects on Ovarian Function. *Epidemiology* 16, 182-190.
- Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, Kushi LH, Erdmann C, Hiatt RA, Rybak ME, Calafat AM; Breast Cancer and Environment Research Centers (2010). Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. *Environ Health Perspect* 118, 1039-1046.

## ***B. Impact des composés chimiques sur la fertilité : mécanismes***

L'exposition à certains produits chimiques est une des causes susceptibles d'altérer la reproduction humaine. Les produits chimiques peuvent agir de plusieurs manières, ce que nous rappellerons tout en nous focalisant sur les mécanismes les plus importants et les plus difficiles à détecter.

### **a) La reprotoxicité directe**

Plusieurs molécules sont capables d'exercer une toxicité directe sur les gonades, testicules ou ovaires, sans nécessairement altérer le système endocrinien (**Fig. 11**). Les mécanismes sont divers et nous ne les passerons pas en revue. Nous illustrerons ces familles de composés reprotoxiques par les éthers de glycols dont certains exercent, chez l'animal, une toxicité soit vis-à-vis des gonades mâles soit vis-à-vis des gonades femelles soit les deux. Ils entraînent une oligospermie et affectent le cycle menstruel (voir expertise collective Inserm « éthers de glycol »). Ils exercent également une toxicité sur l'embryon ; les études épidémiologiques réalisées en France au début des années 2000 (Multigner et al., 2004 ; 2007) montrent une atteinte de la qualité du sperme dans les populations ayant été exposées professionnellement aux éthers de glycols (principalement diminution du nombre de spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux) comme indiqué ci-dessus. Bien que potentiellement réversibles (les spermatogonies ne sont pas affectées) les effets induits par les éthers de glycol reprotoxiques, peuvent perdurer durant de nombreuses années.

D'autres molécules, notamment des médicaments (chimiothérapie) exercent une toxicité directe sur les différentes cellules des gonades. Ils peuvent notamment inhiber la division des cellules souches et limiter ainsi chez le mâle le stock spermatique. D'autres étapes de la spermatogenèse sont la cible de molécules chimiques toxiques. Plus généralement, les produits chimiques peuvent altérer la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules des gonades. Len

Il y a des mécanismes classiques comme la génotoxicité (qui rappellent notamment les effets des radiations ionisantes), mais d'autres mécanismes sont plus subtils et demeurent dans l'ensemble mal connus. Nous nous focaliserons sur des mécanismes plus généraux de perturbation endocrinienne ou développementale dans les paragraphes suivants.

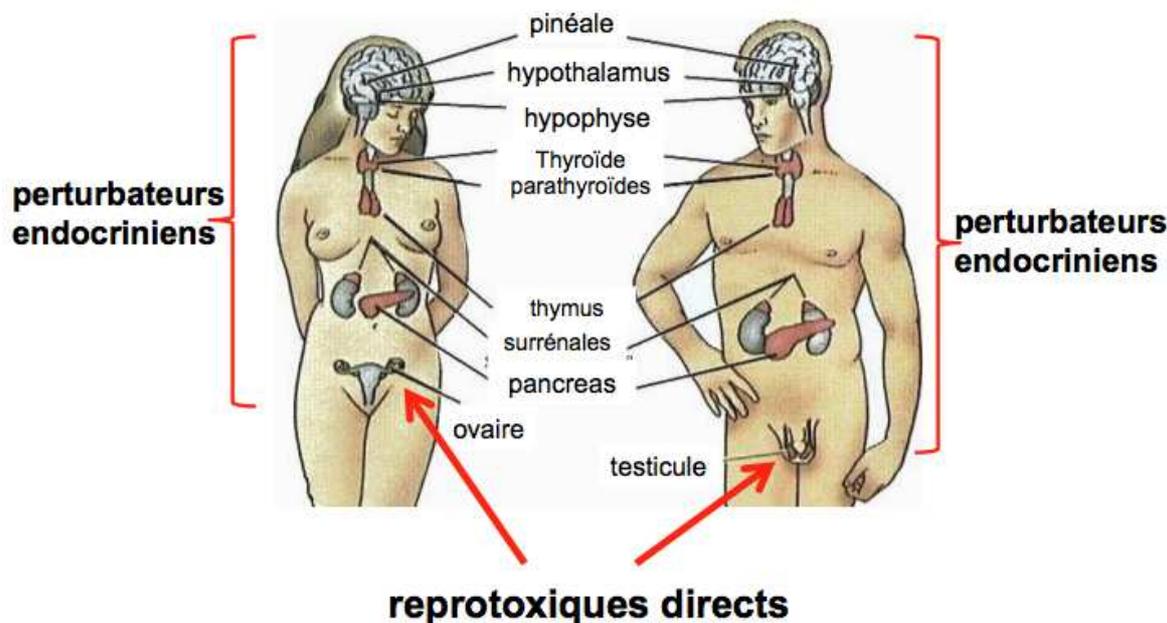


FIGURE 11. Reprotoxiques directs et perturbateurs endocriniens

## b) Les perturbateurs endocriniens

### *Définition*

Le système endocrinien est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques nécessaire à la vie. Il contrôle un très grand nombre de fonctions essentielles, notamment la reproduction et le développement (systèmes des hormones sexuelles notamment). Des anomalies de la reproduction et du développement ont été observées dans la faune sauvage en contact avec des milieux pollués et chez les rongeurs de laboratoire exposés à différents agents chimiques (Guillette et al., 1996 ; Jégou et al., 1999 ; Toppari et al., 1996). Les premières observations ont mis en évidence des effets sur le système reproducteur et sur le développement. Ces observations ont conduit à considérer que toute substance étrangère à l'organisme et susceptible d'altérer les équilibres hormonaux est peu ou prou un « perturbateur endocrinien » (PE). Toutefois, en complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées qui, toutes, tirent leur origine de l'analyse détaillée des observations scientifiques, de l'importance accordée au phénomène et parfois même des divergences qui agitent les différents acteurs du débat sur la « perturbation endocrinienne ». Ainsi à l'issue du colloque de Waybridge en Angleterre (1996), un PE a-t-il été défini comme étant « une substance exogène induisant des effets délétères chez un organisme sain, ou sa progéniture, suite à des altérations de son système endocrinien ». Peu de temps après (1997), l'*Environmental Protection Agency* (EPA) proposait une définition à caractère très « mécanistique » et selon laquelle un PE est « une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement ». De son côté, en 2002, l'Organisation Mondiale de la Santé a qualifié un PE comme étant « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et par voie de conséquence cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » (Vandenbergh et al., 2009). De toutes ces définitions complémentaires à bien des égards, il faut retenir que la singularité de la perturbation endocrinienne est d'impliquer les mécanismes de signalisation normaux plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité.

### *Effets avérés et suspectés*

Compte tenu de cette particularité des PE de produire leurs effets via les mécanismes de signalisation physiologiques, leurs cibles sont difficiles à évaluer et la perturbation du système endocrinien peut, dans certains cas, apparaître à des concentrations bien plus faibles que celles qui alarment habituellement les toxicologues. De même, dans certains systèmes expérimentaux, plusieurs PE ne montrent pas de relation dose-effet classique, sans doute en raison de la complexité des régulations endocriniennes. En outre, un même PE peut avoir plusieurs mécanismes d'action tels que des effets œstrogéniques dans certains systèmes et anti-androgéniques dans d'autres, ce qui complique la compréhension de ses effets. De plus, la toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés. Enfin, outre la diversité de propriétés physico-chimiques des PE, on ne retrouve pas toujours de corrélation entre effet et structure chimique, sans doute en raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes (Coyle, 2004). Enfin, il existe plusieurs exemples de divergences importantes entre les effets induits par certains PE tels que les phtalates lorsqu'ils sont testés chez la souris et chez le rat (Saillenfait et al., 2003), ce qui pose la question fondamentale du choix du (des) modèle(s) animal(aux), le (les) plus pertinents pour l'étude de la perturbation endocrinienne. Des travaux récents ont exploré les effets sur le testicule humain et ont montré des convergences et des différences par rapport aux effets chez les rongeurs (Lambrot et al., 2009).

Avérée dans le milieu aquatique suite à de nombreuses études, ou démontrée expérimentalement dans de multiples laboratoires sur les rongeurs (rat principalement), la perturbation du système endocrinien par des substances environnementales reste un sujet d'interrogations, voire de vives controverses lorsqu'elle concerne la santé humaine. Toutefois, les inquiétudes croissent à mesure que les études épidémiologiques mettent en évidence des évolutions négatives de différents paramètres liés à la santé reproductive humaine telles que la baisse de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants et certaines anomalies du développement du tractus uro-génital masculin. Récemment, la mise en évidence de l'avancement de l'âge de la puberté tant chez les fillettes que chez les garçons de plusieurs pays développés a encore accru les préoccupations dans ce domaine (Goldstein, 2011 ; Morgensen et al., 2011 ; Parent et al., 2003 ; Sorensen et al., 2010). Au centre des réflexions sur la perturbation endocrinienne chez les humains figurent certains effets avérés comme les anomalies de la fonction de reproduction et les cas de cancer chez les enfants nés de femmes traitées par le diéthylstilbestrol (DES) (Herbst et al., 1971), ou exposées à la dioxine à Seveso (Mocarelli et al., 2000), de même que les effets des polychlorobiphényles (PCB) sur les fonctions neurologiques et immunitaires notamment (Barrett, 2010).

A ces situations observées suite à différentes catastrophes s'ajoute aujourd'hui un nombre croissant d'études mettant en évidence : 1) l'existence d'associations entre les niveaux d'exposition des populations humaines à certains PE comme le bisphénol A et certains pesticides chez les femmes enceintes et divers paramètres du développement du fœtus ou de l'enfant (e.g. poids de naissance, périmètre crânien, distance ano-génitale ; (Phillipat et al., 2011 ; Petit et al., 2010) ; 2) une augmentation du facteur de risque de certaines anomalies du développement notamment de la cryptorchidie (non-descente des testicules) comme par exemple chez les femmes ayant consommé des analgésiques entre le premier et le deuxième trimestre de la grossesse (Jensen et al., 2010 ; Kristensen et al., 2011).

#### *Mécanismes d'action*

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets des polluants sur la reproduction et la carcinogénèse. Le mode d'action le plus fréquemment évoqué concerne l'activité xéno-œstrogénique, à savoir les capacités d'un certain nombre de composés à mimer les effets de l'œstradiol, dans la mesure où la découverte des effets secondaires du traitement par le DES (ci-dessus) a constitué la première mise en cause d'un xénobiotique de type PE. Ce composé, utilisé il y a quelques dizaines d'années pour prévenir les risques d'avortement, s'est révélé toxique pour le fœtus, puisqu'il induisait l'apparition de cancers génitaux et de malformations génitales chez les filles des mères ayant reçu ce traitement.

Le mécanisme principal (mais pas unique, Volle et al., 2009) d'un effet xéno-œstrogénique est l'activation du récepteur de l'œstradiol. Le récepteur des œstrogènes (RE) appartient à la famille des récepteurs nucléaires ; son ligand naturel est le 17-β œstradiol. Quand l'hormone interagit avec son récepteur spécifique, ce dernier change de conformation, se libère des protéines chaperonnes, puis se dimérise. Le complexe hormone-récepteur dimérique se lie à une séquence d'ADN spécifique appelée ERE (élément de réponse à l'œstradiol) localisée dans un promoteur cible. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'DDT, dieldrine...) interagissent directement avec le RE, et déplacent le 17-β œstradiol de son récepteur. Le complexe pesticide-RE peut donc transactiver des promoteurs contenant des EREs et, conséquemment, activer de façon illégitime des gènes sensibles à l'œstradiol. Ces effets sont souvent observés à forte concentration et sont habituellement partiels, même si des travaux de plus en plus nombreux montrent des effets observés à de faibles doses. Par ailleurs, certains pesticides ont aussi un effet antagoniste. En réalité, on comprend mieux le mécanisme d'action des pesticides et d'autres PE si on les compare à celui d'agents pharmacologiques appelés SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) comme le tamoxifène : ces agents se comportent comme des agonistes partiels et expriment leurs effets pro-œstrogéniques dans certaines situations et anti-œstrogéniques dans d'autres. La perturbation endocrinienne ne se résume donc pas à un mimétisme hormonal simple. Par ailleurs, le caractère persistant dans l'organisme de certains polluants les distingue de l'hormone naturelle et de certains mimétiques d'origine végétale (e.g. les phyto-œstrogènes).

Une nouvelle étape dans la compréhension des effets de l'œstradiol a été franchie avec le clonage chez les mammifères d'un deuxième récepteur à l'œstradiol, le REβ (Tremblay et al., 1997). Ce récepteur est homologue au récepteur REα, mais sa répartition tissulaire est différente. Il a été montré que certains « anti-œstrogènes » ont des effets agonistes ou antagonistes suivant qu'ils interagissent avec le REα ou REβ. Ainsi, l'interaction des xénohormones avec l'un ou l'autre de ces récepteurs pourrait avoir des effets très divers sur les organes suivant la distribution de ces deux récepteurs et les différents coactivateurs et/ou corépresseurs recrutés. Les effets délétères du bisphénol A sur la perméabilité para-cellulaire du côlon s'expliquent par l'interaction de cette substance avec REβ (Braniste et al., 2010).

D'autres mécanismes d'activité xéno-hormonale ont été rapportés. Des polluants de l'environnement sont susceptibles d'induire l'aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol ou de modifier le métabolisme de l'œstradiol (Drenth et al., 1998). En effet, de nombreux pesticides organochlorés induisent de manière différentielle certains cytochromes P450, enzymes impliquées dans le catabolisme de l'œstradiol. Or certains métabolites de cette hormone ont une activité génotoxique reconnue qui pourrait jouer un rôle dans la cancérisation mammaire. A titre d'exemple, la combinaison de pesticides et de dioxine modifie le profil des cytochromes P450 dans les cellules mammaires et pourrait favoriser l'apparition de métabolites génotoxiques (Coumoul et al., 2001 ; Coumoul et al., 2002).

Certains composés comme le o,p'DDT, son métabolite le p,p'DDE ou la vinclozoline exercent des effets anti-androgéniques (Gray et al., 2001 ; Pakdel et al., 2009). Ils se lient au récepteur des androgènes et bloquent sa fonction de manière similaire à celle d'antagonistes comme le flutamide ou l'acétate de cyprotérone. L'exposition du rat mâle aux PE anti-androgéniques comme les phtalates se traduit par différentes anomalies du développement du tractus uro-génital, des caractères sexuels secondaires et de la fonction de reproduction (Gray et al., 2001 ; Welsh et al., 2008 ; Chauvigné et al., 2009).

Le rôle de la dioxine est un peu particulier. Elle exerce l'essentiel de ses effets par l'intermédiaire d'un récepteur propre appelé AhR. Or ce récepteur interagit avec le récepteur de l'œstradiol et pourrait soit l'activer soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux (Wormke et al., 2003). Ceci explique la confusion sur le statut anti- ou pro-œstrogénique de la dioxine. Des travaux récents indiquent que le récepteur de la dioxine activé était capable de se lier au récepteur REα même en l'absence d'hormone et d'induire ainsi les gènes sensibles à l'œstradiol (Ohtake et al., 2003). Par ailleurs, le récepteur de la dioxine provoque aussi la

dégradation du récepteur RE $\alpha$  en le ciblant vers le protéasome (Ohtake et al., 2007). Ces mécanismes complexes pourraient aussi rendre compte de résultats contradictoires concernant le tabac qui contient de nombreux composés de type dioxine. Des travaux récents sur la dioxine suggèrent que ce polluant pourrait avoir un effet sur la progression cancéreuse. En effet, la dioxine active la migration cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse qui sont nécessaires à la formation de métastases (Diry et al., 2006 ; Bui et al., 2009). A ce stade, ce mécanisme n'a été identifié qu'*in vitro* et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour le valider dans un modèle de cancérogenèse et de progression cancéreuse.

### c) Mécanismes épigénétiques et vulnérabilité au cours du développement

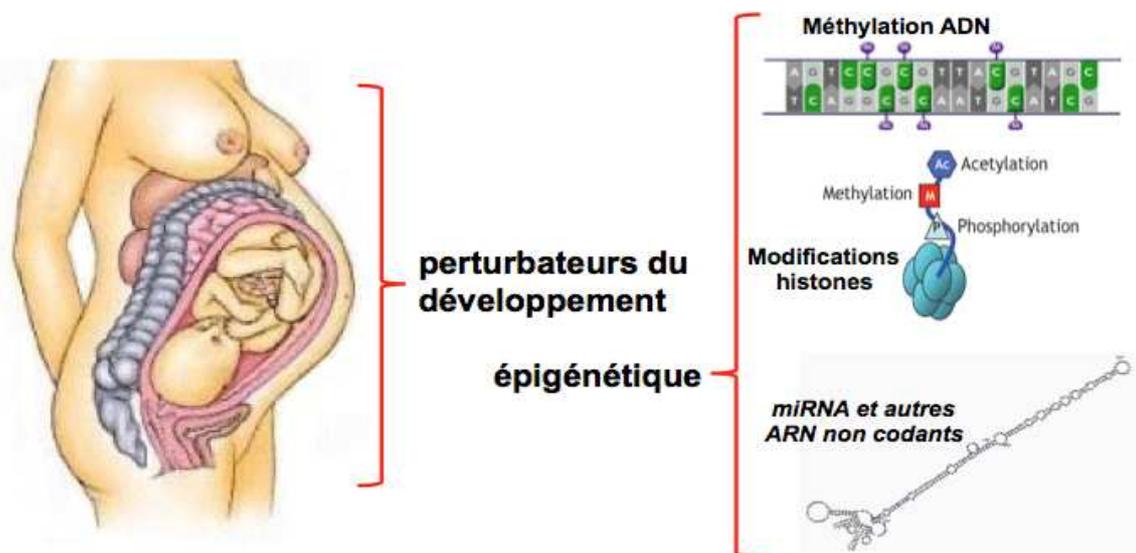
Une des grandes découvertes de ces dernières années a été la notion de vulnérabilité de certaines phases du développement vis-à-vis des toxiques chimiques. Bien que cette vulnérabilité concerne de nombreuses cibles toxiques, elle a été particulièrement étudiée dans le cadre des effets sur le développement et sur la reproduction. Les périodes de vulnérabilité sont principalement les périodes fœtale, néonatale, la prépuberté et sans doute le vieillissement. Les travaux actuels concernent avant tout la période de développement fœtal. Il faut cependant distinguer deux types d'effets potentiellement liés à l'exposition à des toxiques chimiques au cours du développement. Certains de ces effets sont perceptibles dès la naissance comme la cryptorchidie, ou l'hypospadias. D'autres ne sont pas manifestes à la naissance mais sont observables plus tard à l'âge adulte comme par exemple certains cancers, des modifications histologiques ou fonctionnelles subtiles conduisant à une altération de la fertilité. Si les premiers effets sont semblables aux effets tératogènes classiques, les seconds sont plus difficiles à expliquer par les mécanismes toxiques traditionnels dans la mesure où il existe un délai très important entre l'exposition et l'apparition des effets fonctionnels. Poussée à l'extrême, cette notion d'effet différé se traduit par des effets transgénérationnels qui soulèvent des questions mécanistiques encore plus difficiles.

Comme c'est la règle en toxicologie, l'essentiel des travaux sur un mécanisme donné se concentre sur quelques composés toxiques phares. En ce qui concerne les effets des expositions fœtales, le distillbène et le bisphénol A illustrent bien ces mécanismes. Le cas du distillbène (Diethylstilbestrol) est unique dans la mesure où les effets de ce médicament ont malheureusement pu être observés dans les populations humaines exposées puisque des cas de cancers génitaux ou de malformations génitales ont pu être rapportés chez les personnes exposées pendant leur période fœtale, mais aussi chez leur descendance (Bernal et al., 2010). On peut donc parler d'effet transgénérationnel, même si au sens strict et d'un point de vue mécanistique on ne peut parler d'effet transgénérationnel qu'à partir de la troisième génération (les gamètes à l'origine de la deuxième génération étaient présents dans le foetus exposé).

Le cas du bisphénol A (BPA) est intéressant. Des travaux récents indiquent qu'une exposition à faible dose au cours du développement à ce composé altère chez le rongeur le développement de la glande mammaire, entraînant ainsi des réarrangements tissulaires pouvant évoquer une évolution cancéreuse (Vandenberg et al., 2009). D'autres effets néfastes sur la reproduction ont été notés suite à l'exposition fœtale au BPA. Le nombre de travaux sur le BPA est très grand et ce composé est devenu le chef de file des perturbateurs endocriniens agissant à faible dose. Ces travaux mettent en lumière deux notions importantes : d'une part, une altération subtile du développement peut se traduire des années plus tard par une augmentation du risque cancéreux ou des troubles de la reproduction, d'autre part, outre la dose, le moment de l'exposition à un toxique est un paramètre fondamental, surtout s'il s'agit d'une situation de vulnérabilité telle que la période fœtale et la petite enfance (Vandenberg et al., 2012).

Enfin, les travaux sur la vinclozoline, un antiandrogène chez le rat, ont été les premiers à montrer que les effets induits par différents agents de l'environnement pourraient être transmis aux générations suivantes (Anway et al., 2005). Ces effets transgénérationnels ont été retrouvés pour d'autres composés mais demeurent cependant controversés (Skinner et al., 2011).

L'avènement de l'épigénétique a considérablement crédibilisé ces observations en fournissant les bases conceptuelles d'un mécanisme possible (**Fig. 12**). En effet, selon les concepts de la génétique traditionnelle, seules des modifications de la séquence d'ADN sont susceptibles d'être transmises d'une cellule à ses cellules filles voire d'une génération à une autre. Il était admis que les modifications fonctionnelles dans l'expression des gènes n'étaient pas transmissibles, du moins pas de manière significative et durable. Or, la mise en évidence des mécanismes épigénétiques a modifié ce paysage conceptuel. Ces mécanismes recouvrent des modifications de l'ADN par méthylation (sans changement de séquence), des modifications diverses et complexes des histones et donc de la chromatine et des modifications d'expression d'ARN non codant aux propriétés régulatrices. Il a été montré d'une part que ces modifications étaient bien transmissibles à travers la mitose et, d'autre part, qu'elles pouvaient entraîner une modification de l'expression génique de manière dépendante de l'environnement cellulaire. Ainsi, un changement de méthylation de l'ADN pendant la période fœtale peut ne pas se traduire par un changement fonctionnel immédiat mais, s'il est bien transmis, pourrait altérer l'expression des gènes dans certains tissus cibles à l'âge adulte. L'épigénétique apporte ainsi une base mécanistique à la notion d'effet différé des expositions.



**FIGURE 12. Perturbateurs du développement**

L'épigénétique peut aussi expliquer la notion de vulnérabilité fœtale. Si nous considérons la méthylation de l'ADN, nous savons, que ces marqueurs épigénétiques subissent au cours de la période embryonnaire et fœtale des modifications considérables liées à la mise en place des tissus et des organes. La moindre perturbation de ces modifications physiologiques peut se traduire par des effets durables (Gluckman et al., 2011 ; Shugg et al., 2011). Il est facile de comprendre que ces perturbations ont plus de chances d'avoir lieu au cours du développement au moment de la mise en place de ces marqueurs plutôt qu'à l'âge adulte lorsque ces marqueurs sont établis de manière plus stable. C'est donc la plus grande plasticité épigénétique de la période du développement fœtal qui est à l'origine de la vulnérabilité particulière de cette phase, en plus d'autres facteurs liés à la cinétique et à la dynamique des toxiques. Pour illustrer ce dernier aspect, le cas de certains xéno-œstrogènes comme le BPA est intéressant puisque ce composé est reconnu avec une affinité différente par les différentes isoformes du récepteur de l'œstradiol (voir ci-dessus). Ce composé agira d'autant plus facilement à faible dose que le tissu cible exprimera la forme de récepteur de plus haute affinité.

C'est un véritable défi d'expliquer les effets transgénérationnels. En effet, le profil de méthylation de l'ADN est « remis à zéro » dans les cellules germinales et au cours de l'embryogenèse. La transmission

d'une information par le biais d'une différence de méthylation est donc difficile à comprendre. Cependant, les travaux fondamentaux récents ont montré que certains sites de méthylation n'étaient pas modifiés, notamment ceux concernant les gènes à empreinte parentale. Il est donc possible que par ce biais, certains effets puissent être transmis de génération à génération (Skinner et al., 2011).

Notons malgré tout que nous sommes loin d'avoir des preuves irréfutables d'un mécanisme épigénétique des effets des toxiques à expression différée. Nous savons que certains toxiques peuvent modifier le profil de méthylation de l'ADN, les régulations post-traductionnelles des histones et l'expression de certains ARN non codants. Nous savons aussi que la voie métabolique (cycle méthionine homocystéine) fabriquant les molécules à l'origine de la méthylation est régulée par certains toxiques. En revanche, il est encore difficile d'établir une relation claire entre un changement de méthylation d'une séquence donnée et les effets fonctionnels observés à l'âge adulte. Il est donc difficile de proposer à ce stade un mécanisme précis ou des biomarqueurs épigénétiques prédictifs de pathologie adulte liée à une exposition fœtale. Cela concerne d'ailleurs les autres expositions développementales présentant des effets différés comme les déséquilibres nutritionnels.

### **Points-clés**

- Certains toxiques agissent directement sur les gonades et sont appelés des reprotoxiques directs.
- La plupart des reprotoxiques sont des perturbateurs endocriniens.
- Le mécanisme principal est l'interaction avec les récepteurs de l'œstradiol ou des androgènes, mais d'autres mécanismes plus complexes ont été rapportés.
- Certains perturbateurs endocriniens agissent à faible dose au cours de la période périnatale et exercent des effets différés dans le temps.
- L'épigénétique peut expliquer d'une part ces effets différés et d'autre part la vulnérabilité périnatale. Ce mécanisme possible reste à étayer.

### **REFERENCES**

- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK (2005). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308, 1466-1469.
- Barrett JR (2010). Diminished protection? Early childhood PCB exposure and reduced immune response to vaccinations. *Environ Health Perspect* 118, A445.
- Bernal AJ, Jirtle RL (2010). Epigenomic disruption: the effects of early developmental exposures. *Birth defects research Part A, Clin Mol Teratol* 88, 938-944.
- Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, Martin PG, Theodorou V, Fioramonti J, Houdeau E (2010). Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107, 448-453.
- Bui LC, Tomkiewicz C, Chevallier A, Pierre S, Bats AS, Mota S, Raingeaud J, Pierre J, Diry M, Transy C, Garlatti M, Barouki R, Coumoul X (2009). Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene* 28, 3642-3651.
- Chauvigné F, Menuet A, Lesné L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, Angerer J, Jégou B (2009). Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. *Environ Health Perspect* 117, 515-521.
- Coumoul X, Barouki R (2002). Estrogen metabolites as genotoxic agents. *Med Sci (Paris)* 18, 86-90.

- Coumoul X., Diry M, Robillot C, Barouki R (2001). Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res* 61, 3942-3948.
- Coyle YM (2004). The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Research and Treatment*. 84, 273-288.
- Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, Transy C (2006). Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene* 25, 5570-5574.
- Drenth HJ, Bouwman CA, Seinen W, Van den Berg M (1998). Effects of some persistent halogenated environmental contaminants on aromatase (CYP19) activity in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *Toxicol Appl Pharmacol* 148, 50-55.
- Gluckman PD, Hanson MA (2011). Low FM: The role of developmental plasticity and epigenetics in human health. *Birth defects research Part C, Embryo today : reviews* 93, 12-18.
- Goldstein JR (2011). A secular trend toward earlier male sexual maturity: evidence from shifting ages of male young adult mortality. *PLoS One* 6, e14826.
- Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, Veeramachaneni DN, Wilson V, Price M, Hotchkiss A, Orlando E, Guillette L (2001). Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update* 7, 248-264.
- Guillette LJ Jr, Guillette EA (1996). Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? *Toxicol Ind Health* 12, 537-550.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC (1971). Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med* 284, 878-881.
- Jégou B, Auger J, Multigner L (1999). The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In: Gagnon C, ed. The male gamete : from basic sciences to clinical applications. *Vienna, IL, USA: CacheRiver Press* p. 445-454.
- Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, Henriksen TB, Olsen J (2010). Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology* 21, 779-785.
- Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, Boberg J, Petersen JH, Toppari J, Jensen TK, Brunak S, Skakkebaek NE, Nellesmann C, Main KM, Jégou B, Leffers H (2011). Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod* 26, 235-244.
- Lambrot R, Muczynski V, Lécureuil C, Angenard G, Coffigny H, Pairault C, Moison D, Frydman R, Habert R, Rouiller-Fabre V (2009). Phthalates impair germ cell development in the human fetal testis in vitro without change in testosterone production. *Environ Health Perspect* 117, 32-37.
- Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, Vincoli N, Signorini S, Tramacere P, Carreri V, Sampson EJ, Turner WE, Needham LL (2000). Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 355, 1858-1863.
- Morgensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, Juul A (2011). Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 96, 1393-1401.
- Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, Takahashi S, Kouzmenko A, Nohara K, Chiba T, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2007). Dioxin receptor is a ligand-dependent E3 ubiquitin ligase. *Nature* 446, 562-566.
- Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, Tohyama C, Krust A, Mimura J, Chambon P, Yanagisawa J, Fujii-Kuriyama Y, Kato S (2003). Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature* 423, 545-550.
- Pakdel F, Kah O, Jégou B (2009). Mechanisms of action of particular endocrine-disrupting chemicals in *Endocrine-disrupting chemicals in food*, Shaw I. ed., Woodhead Publishing Limited, Chapter 20: 541-567.

- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP (2003). The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev* 24, 668-693.
- Petit C, Chevrier C, Durand G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S (2010). Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health* 9, 71.
- Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, Brambilla C, Pin I, Charles MA, Cordier S, Slama R (2011). Exposure to Phthalates and Phenols during Pregnancy and Offspring Size at Birth. *Environ Health Perspect* 120, 464-70.
- Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F (2003). Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol* 17, 575-583.
- Schug TT, Janesick A, Blumberg B, Heindel JJ (2011) Endocrine disrupting chemicals and disease susceptibility. *J Steroid Biochem Mol Biol* 127, 204-215.
- Skinner MK, Manikkam M, Guerrero-Bosagna C (2011). Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors. *Reprod Toxicol*, 31, 337-343.
- Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A (2010). Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 95, 263-70.
- Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, Jégou B, Jensen TK, Jouannet P, Keiding N, Leffers H, McLachlan JA, Meyer O, Müller J, Rajpert-De Meyts E, Scheike T, Sharpe R, Sumpter J, Skakkebaek NE (1996). Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 104,741-803.
- Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, Giguère V (1997). Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol* 11, 353-365.
- Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM (2009). Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev* 30, 75-95.
- Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Jr., Lee DH, Shioda T, Soto AM, Vom Saal FS, Welshons WV, Zoeller RT, Myers JP (2012). Hormones and Endocrine-Disrupting Chemicals: Low-Dose Effects and Nonmonotonic Dose Responses. *Endocr Rev* 33, 378-455.
- Volle DH, Decourteix M, Garo E, McNeilly J, Fenichel P, Auwerx J, McNeilly AS, Schoonjans K, Benahmed M (2009). The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest* 119, 3752-3764.
- Welsh M, Saunders PT, Finken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, Sharpe RM (2008). Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest* 118, 1479-1490.
- Wormke M, Störner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, Safe S (2003). The arylhydrocarbon receptor mediates degradation of the estrogen receptor through activation of the proteasomes. *Mol Cell Biol* 23, 1843-1855.

## Conclusion

Le domaine de la recherche en reproduction humaine sur les troubles de la fertilité, bien que d'un relativement bon niveau international, souffre en France d'un manque de visibilité, d'une grande dispersion et de financements insuffisants. Il s'agit cependant d'un domaine qui justifie la plus grande attention, ne serait-ce que du fait de la forte prévalence des troubles de la fertilité dans la population, du niveau très élevé de recours à des interventions biologiques et médicales pour ces pathologies et des réelles possibilités de prévention et de traitement. Des connaissances nouvelles doivent être apportées aussi bien en ce qui concerne les aspects mécanistiques fondamentaux, cliniques et épidémiologiques, qu'en ce qui concerne l'éthique, la sociologie, l'économie de la santé et le droit. Ce domaine de recherche est par nature multidisciplinaire. Les questions qu'il soulève sont en évolution constante.