

# **IMPACT DE L'ENVIRONNEMENT SUR LES ACTIVITES D'ASSISTANCE MEDICALE A LA PROCREATION**

**SOPHIE LUCAS-SAMUEL  
RESPONSABLE POLE SÉCURITÉ QUALITÉ**

**ROBIN IGNASIAK  
ETUDIANT - TRAVAUX DE THÈSE**

# QUELQUES EXEMPLES DE DÉCLARATIONS D'AMPVIGILANCE

Plusieurs déclarations d'Incidents : augmentation de la fréquence des taux d'échec

possibles explications :

- Forte activité sur l'héliport proche
- Présence d'un parking à proximité du CCB
- Installation d'un laboratoire photo proche du CCB
- Modification du circuit de VMC de la cuisine de l'hôpital

Des hypothèses non objectivées sur de possibles émanations pouvant expliquer l'augmentation des échecs

# ÉVÈNEMENT SANITAIRE EXCEPTIONNEL

## Le cas Lubrizol

Incendie d'une usine de production et de stockage d'hydrocarbures à Rouen, le 26 septembre 2019

2 centres d'AMP directement impactés  
(dont 1 à moins de 6 km)

Arrêt des procédures/perte de chance pour les couples (principe de précaution)

- traitements de stimulation arrêtés, ponctions ovocytaires annulées...
- impact difficilement évaluable sur les préparations qui étaient en cours à ce moment là (culture, ...)



# INITIATION D'UNE RÉFLEXION SUR LES COV ET L'AMP

Sensibilisation des centres d'AMP en vue d'une inclusion de cette catégorie de risques dans leur cartographie

→ Risques liés à l'implantation du laboratoire dans l'établissement et de son environnement proche

→ Risque environnementaux plus large : anticipation d'accident

Difficultés :    Quels VOC ?  
                  Comment les détecter ?  
                  Comment les surveiller ?

# DEFINITIONS D'UN COV

- Définition large : nom donné à l'ensemble des molécules contenant un atome de carbone et caractérisées par une grande volatilité.
- Une molécule est dite « volatile » lorsqu'elle se déplace facilement en raison de ses passages fréquents de l'état liquide à l'état gazeux et inversement.

Structure	Famille	Principaux COV	Exemple de sources industrielles ou naturelles
Non substitués	Hydrocarbures aliphatiques	1,3-butadiène Acétylène Pentane, hexane	Réactions de combustion Industrie pétrolière
	Hydrocarbures alicycliques	Terpènes ( $\alpha$ -pinène, limonène, $\delta$ -3-carène) Cyclohexane, cyclopentène	Produits d'entretien Production végétale (arbres, conifères) Pétrochimie
	Hydrocarbures aromatiques	BTEX (Benzène, Toluène, Ethylbenzène, Xylène) Benzol[ $\alpha$ ]pyrène	Pétrochimie Réactions de combustion
Substitués	Aldéhydes	Acétaldéhyde Acroléine Butanal, propanal	Solvants, peintures, isolation Matières plastiques
	Halogènes	Chloroforme, chlorométhane Enflurane, halothane	Gaz anesthésiques
	Alcools	Méthanol, éthanol, 2-propanol Butan-2-ol	Antiseptiques, solvants, diluants
	Cétones	Acétone, butanone, diméthylcétone Méthyléthylcétone (MEK) Cyclohexanone	Solvants pour laques, vernis, colles, adhésifs
	Ethers et esters	Méthylglycol, propylène glycol Acétate d'éthylglycol Oxyde d'éthylène	Produits de nettoyage Peintures Procédés de stérilisation
	Acides	Acide formique, acide acétique	Industrie alimentaire Produits d'entretien
	Amines, amides et nitriles	Acrylonitrile Ethylamine	Caoutchouc de synthèse, fibres acryliques

Tableau 1 : Classification structurelle des COV et exemples de composés (6).

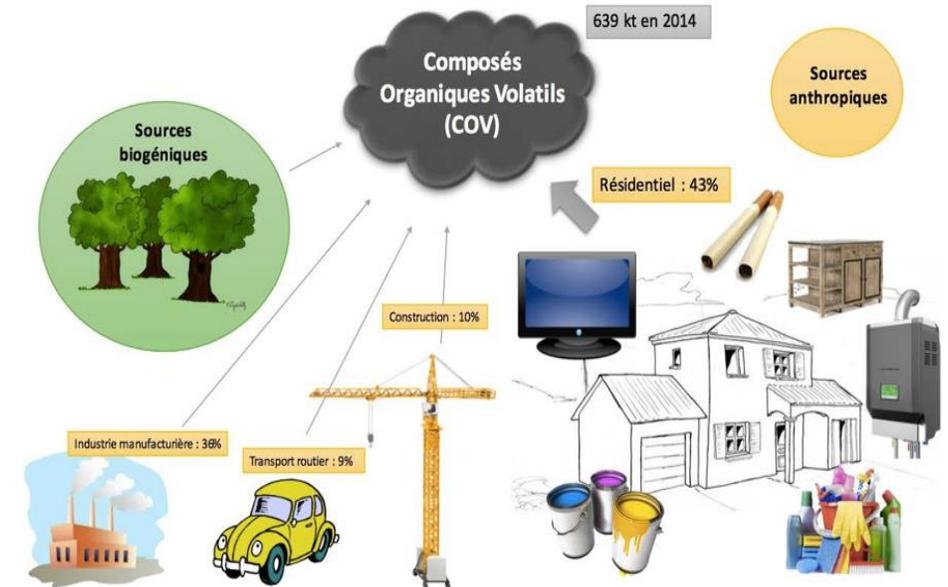


Figure 2 : Sources des Composés Organiques Volatils (COV) (chiffres utilisés : www.citepa.org)

# TOXICITÉ DES COV

Mécanisme d'action :

- **Indirect** : Les COV en réagissant avec les oxydes d'azote sont des précurseurs de la pollution dite « photochimique » ou pollution photo-oxydante.
  - Sous l'**action des rayonnements ultraviolets** du soleil, les COV sont à l'origine de la **formation d'ozone** (O<sub>3</sub>) et d'autres composés acides ou oxydants (peroxyde d'hydrogène, aldéhydes dont le formaldéhyde, acide nitrique...). L'ozone est un puissant irritant respiratoire et constitue l'un des premiers polluants atmosphériques.
  - **L'ozone réagit avec certains COV** (terpènes, le styrène ou les acides gras insaturés) dans l'environnement intérieur : ozonolyse = réactions de l'ozone sur un alcène ou un alcyne entraînant la formation de composés comme le formaldéhyde, l'acroléine, le peroxyde d'oxygène, certains acides organiques, ainsi que les particules fines et ultrafines. Ces **produits d'ozonolyse peuvent être plus irritants que leurs précurseurs** et aboutissent à la formation d'air dit « irritant ».
- **Direct** :
  - Les COV possèdent également une toxicité directe sur l'organisme. Une exposition chronique peut engendrer des dommages sur la fonction respiratoire (asthme: benzène, toluène), rénale, cardiaque, neurologique (trouble de la vision, de l'audition, de la mémoire après exposition à des solvants organiques)...
  - Des risques cancérogènes augmentés ont été décrits pour certaines populations soumises à des émissions locales de COV

# TOXICITÉ DES COV CHEZ L'HOMME

Mécanisme : **la porte d'entrée principale des COV dans l'organisme se situe au niveau pulmonaire**, lors de l'inhalation de ces composés. Ceux-ci peuvent échapper à la phagocytose des macrophages de l'épithélium respiratoire et impacter d'autres organes après **translocation extra-pulmonaire**.

Mécanisme de la toxicité : **phénomènes de stress oxydatif induit par la réponse immunitaire entraînant un état inflammatoire** : Sécrétion cytokinique et formation d'espèces réactives de l'oxygène (anion superoxyde  $O_2^-$  ou le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ )

Conséquences: **même à de faibles concentrations, ces molécules agissent dans plusieurs processus physiologiques clés de la reproduction (spermatogénèse, folliculogénèse, placentation, ...), induisant un stress oxydatif délétère**. Des niveaux anormalement élevés de ces molécules peuvent endommager les lipides cellulaires et l'ADN, altérer la fonction des protéines et aller jusqu'à déclencher l'apoptose ou la nécrose.

# TOXICITÉ DES COV EN AMP

- Chez l'adulte : protection mécanique (barrière épithéliale, digestive) ou immunitaire
- Pour gamètes et embryons en culture : Exposition directe

## Peu d'études sur la toxicité des COV *in vitro*

- Origines diverses au sein du laboratoire :
  - Espaces adjacents au laboratoire (autres activités de soin – émanations de cuisine...)
  - Pollution extérieure (ex : particules diesel, environnement du laboratoire)
  - Réactifs et milieux de culture utilisés (boîtes de Pétri, bonbonnes CO<sub>2</sub>)
  - Parfums, cosmétiques utilisés par les techniciens de laboratoire
  - Détergents, produits de bionettoyage (limonène)

Cicollela mentionne que « plus de 500 COV ont été décelés dans l'environnement intérieur »,  
faisant de l'air intérieur un milieu plus pollué que l'air extérieur

# IMPACT DE LA QUALITÉ DE L'AIR EN AMP

- Prise de conscience relativement récente de l'impact de la qualité de l'air sur les activités d'AMP : fin des années 1990
- Preuves cliniques de l'intérêt de l'amélioration de la qualité de l'air vers 2010
  - Etudes parfois contradictoires
- En 2018 une réunion d'experts internationaux en AMP aboutit au Consensus du Caire

# CONSENSUS DU CAIRE (1/2)

Consensus du Caire, compte-rendu d'une réunion d'experts sur la qualité de l'air dans les laboratoires d'AMP.

## Point de vue mitigé :

“An increasing number of studies of varying quality have been published on the effect of laboratory air quality on IVF outcomes. It is [...] difficult to attribute all the observed improvements to improved air quality, given that concomitant improvements have been made in laboratory design over the same time period.”

→ Études de plus en plus nombreuses de qualité variable [...]. Il est difficile d'attribuer tout le mérite à l'amélioration de la qualité de l'air, étant donné les améliorations concomitantes faites dans le design des labos sur la même période.

“Overall, although it seems likely that an effective air filtration system is essential for achieving optimal laboratory key performance indicators, and that it is feasible to effect a significant decrease in VOC and aldehyde concentrations, some properly designed, prospective trials would be beneficial.”

→ En conclusion, bien qu'un système efficace de filtration de l'air semble essentiel pour optimiser les performances d'un laboratoire, et qu'il est possible de diminuer significativement les concentrations de VOC/aldéhydes, des études prospectives correctement construites seraient bénéfiques.

# CONSENSUS DU CAIRE (2/2)

Consensus sur plus de 50 points sur des thèmes divers :

→ Importance de la conception du laboratoire, mesures en labos « old-style » vs labos modernes/clean-room concept

→ division d'un facteur 2 à 4 des concentrations de VOC retrouvés

Table 5 – Measured volatile organic compounds concentrations in both older style IVF laboratories and modern assisted reproduction technology suites built using cleanroom concepts (data from Alpha Environmental, Inc, Emerson, NJ, USA).

Compound	Older-style ART laboratories ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )		Modern ART laboratories ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
	Mean $\pm$ SD	95% upper confidence limits	Mean $\pm$ SD	95% upper confidence limits
Ethanol	397.6 $\pm$ 338.6	1074.8	101.1 $\pm$ 158.7	418.5
Isopropyl alcohol (2-propanol)	570.8 $\pm$ 755.6	2082.0	101.1 $\pm$ 201.5	504.1
Acetone	86.0 $\pm$ 166.4	418.8	36.2 $\pm$ 48.0	132.1
Propene	22.4 $\pm$ 28.8	80.1	11.5 $\pm$ 11.9	35.3
Acetonitrile	9.1 $\pm$ 16.5	42.0	7.7 $\pm$ 13.2	34.2

Autres recommandations (non exhaustif) :

- renouvellement de l'air environ 15 fois par heure
- utilisation de filtres à charbon actif et de purificateurs HEPA dans le système d'air, dans les incubateurs
- évaluation préalable des agents désinfectants utilisés : pas d'utilisation de javel, mais plutôt H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 6%, ou ammonium IV<sup>res</sup>

# IMPACT DE LA QUALITÉ DE L'AIR EN AMP

Globalement, les données issues des études animales et humaines, indiquent une association entre mauvaise qualité de l'air en laboratoire et altération du développement embryonnaire, avec une diminution globale des taux d'implantation et de grossesse.

Au contraire, la mise en œuvre de mesures visant à améliorer la qualité de l'air en laboratoire a été associée à une augmentation du succès des techniques d'AMP.

Cependant, les études existantes sont principalement rétrospectives et manquent de groupes contrôle. De plus, d'autres paramètres pertinents peuvent avoir un impact positif sur les résultats du laboratoire.

**Une relation de cause à effet reste à démontrer dans des essais prospectifs contrôlés**

# STRATÉGIE DE RÉDUCTION DES RISQUES

**Méthodes de filtration et d'épuration de l'air**

**Conception et mesures liées au fonctionnement du laboratoire**

**Choix des éléments utilisés lors de la culture embryonnaire**

# STRATÉGIE DE RÉDUCTION DES RISQUES 1/4

## Méthodes de filtration et d'épuration de l'air

Les matériaux utilisés dans les laboratoires libèrent des quantités variables de COV.

L'installation de filtres à COV peut donc être recommandée/conseillée dans les points d'extraction de l'air qui sera réinjecté dans la salle blanche ou dans d'autres zones critiques.

Un système de filtration de l'air correctement conçu et mis en œuvre fournira un contrôle adéquat de la contamination à la fois pour les particules et les COV

### Les différents filtres/stratégies

**HEPA** (high-efficiency particulate air) conçu pour éliminer 99,97 % des particules supérieures ou égales à 0,3 µm

**Systèmes de filtration portables** équipés de filtres COV et HEPA, voir également de filtre à oxydation photocatalytique par rayons ultraviolets (UVPCO) (*photo-oxydation des COV mais dégagement de produits secondaires potentiellement polluants*).

**Systèmes de filtration en cascade** avec un mélange d'air extérieur et d'air intérieur recyclé, pressurisé et filtré à travers une série de filtres

**Mise en pression positive des zones critiques**, avec un minimum recommandé de +30 Pa (élimine l'air stagnant)

# STRATÉGIE DE RÉDUCTION DES RISQUES 2/4

## Conception et mesures liées au fonctionnement du laboratoire

- **Conception** : matériaux de construction, équipements, mobilier...
  - **Grenelle de l'environnement**, depuis 2012, étiquetage obligatoire des produits de construction, d'ameublement, des revêtements muraux, des peintures et des vernis destinés à un usage intérieur
    - indication « Emissions dans l'air intérieur », un pictogramme et une lettre correspondant à leur classification allant de A+ à C.
    - Les seuils limites, en  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , sont trop hauts pour un laboratoire d'AMP mais privilégier la classe A+.
  - **Manipulation dans un espace de type « salle blanche »** : semble améliorer les résultats obtenus
    - environnement contrôlé, la concentration de particules en suspension y est limitée (norme ISO 14644-1).
    - la salle est construite et utilisée de manière à minimiser l'introduction, la génération et la rétention de particules à l'intérieur. D'autres paramètres, comme la température, l'humidité, l'éclairage et la pression de l'air sont contrôlés si nécessaire.

# STRATÉGIE DE RÉDUCTION DES RISQUES 3/4

## Conception et mesures liées au fonctionnement du laboratoire

- **Fonctionnement :**

- Respect strict du « code vestimentaire » d'une salle blanche (combinaison une-pièce, charlotte, couvre-chaussures...),
- Limiter l'apport de COV par le personnel au sein du laboratoire : usage minimal de laque pour cheveux, de vernis à ongles, de déodorants ou de parfums ...



Le maintien d'un environnement faiblement contaminé passe nécessairement par :

- des matériaux générant le moins de particules et d'espèces chimiques possible,
- une formation adéquate du personnel du laboratoire

# STRATÉGIE DE RÉDUCTION DES RISQUES 4/4

## Choix des éléments utilisés lors de la culture embryonnaire

Les consommables et autres composants du laboratoire peuvent être à l'origine d'un relargage important de COV

- Les huiles, les gants, KT...certaines études montrent une toxicité de certains matériels/équipement (Otsuki et al.; Nijs et al.)
- Les stratégies de dégazage peuvent présenter un intérêt (Santos et al)
- Les incubateurs avec filtre/timeslaps...pas d'impact significatif (Souza et al; Chen et al.)

**Les limites :** absences d'études prospectives pour mieux décrire le comportement des gamètes et des embryons face aux COV mais barrières éthiques pour mener ces recherches

# CONCLUSION

En l'absence d'un référentiel toxicologique précis, permettant d'évaluer l'impact de chaque COV en fonction de leur concentration : élaboration d'une stratégie de réduction des risques visant à limiter la présence des COV par chaque centre. [Cartographie des risques par rapport à l'environnement et la conception du laboratoire.](#)

La publication de la liste des COV retrouvés dans un échantillon de laboratoires de conception moderne peut servir de référence. [Cartographie des risques des principaux COV présent dans le laboratoire.](#)

[En cas de déviation des résultats utiliser cette cartographie pour rechercher la cause potentielle d'une baisse inexplicquée des performances par apport à cette référence](#)

# CONCLUSION

Le laboratoire d'AMP est une partie du process global de la prise en charge des patients

- Évaluer les risques du laboratoire d'AMP via la cartographie : combinaison de mesures pour limiter la pollution générée par les activités intérieures/proximité du labo.
- Evaluer les risques environnementaux globaux d'exposition des patients au cours de leur projet parental : d'évaluer l'exposition professionnelle et extraprofessionnelle des patients
  - lien avec les plateformes de prévention spécialisées dans la prise en compte du risque lié à l'exposition professionnelle et domestique aux agents reprotoxiques (APHM, APHP, CHU de Bordeaux)

MERCI  
pour votre attention

[Sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr](mailto:Sophie.lucas-samuel@biomedecine.fr)

## QQ REF BIBLIO

Cicoella A. Les composés organiques volatils (COV) : définition, classification et propriétés. Rev Mal Respir. févr 2008;25(2):155-63.

Citepa, juin 2022. Inventaire des émissions de polluants atmosphériques et de gaz à effet de serre en France – Format Secten.

Rubes J, Selevan SG, Evenson DP, Zudova D, Vozdova M, Zudova Z, et al. Episodic air pollution is associated with increased DNA fragmentation in human sperm without other changes in semen quality. Hum Reprod Oxf Engl. oct 2005;20(10):2776-83.

Jurewicz J, Dziewirska E, Radwan M, Hanke W. Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. Reprod Biol Endocrinol. déc 2018;16(1):109.

Conforti A, Mascia M, Cioffi G, De Angelis C, Coppola G, De Rosa P, et al. Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. Reprod Biol Endocrinol. déc 2018;16(1):117

Carré J, Gatimel N, Moreau J, Parinaud J, Léandri R. Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. Environ Health. déc 2017;16(1):82

Organisation Internationale de Normalisation. Norme internationale ISO 14644-1:2015 Salles propres et environnements maîtrisés apparentés — Partie 1: Classification de la propreté particulaire de l'air. 2015

Souza M do CB, Mancebo ACA, da Rocha C de A, Henriques CA, Souza MM, Cardoso FFO. Evaluation of two incubation environments--ISO class 8 versus ISO class 5--on intracytoplasmic sperm injection cycle outcome. Fertil Steril. mai 2009;91(5):1780-4.

Nijs M, Franssen K, Cox A, Wissmann D, Ruis H, Ombelet W. Reprotoxicity of intrauterine insemination and in vitro fertilization-embryo transfer disposables and products: a 4-year survey. Fertil Steril. août 2009;92(2):527-35

Santos JT, Soobrian L, Kashyap S. Off-gassing plasticware to decrease the toxicity effect in embryo culture. JBRA Assist Reprod. 21 juill 2021;25(3):428-33.

Otsuki J, Nagai Y, Chiba K. Peroxidation of mineral oil used in droplet culture is detrimental to fertilization and embryo development. Fertil Steril. sept 2007;88(3):741-3

Chen M, Wei S, Hu J, Yuan J, Liu F. Does time-lapse imaging have favorable results for embryo incubation and selection compared with conventional methods in clinical in vitro fertilization? A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. PloS One. 2017;12(6):e0178720.

Quel type de COV/VOC peut avoir un impact sur la sécurité des activités d'AMP

- 1) **Voice Of Customer (VOC)** : méthodologie de collecte des besoins et ressentis du client
- 2) **Composés Organiques Volatils (COV)** composé organiques facilement se retrouver sous forme gazeuse dans l'environnement terrestre)
- 3) **COV**: famille des corona virus incluant le MersCov et le Sars-Cov

Dans quel environnement trouve-t-on des COV ?

- 1) **Les détergents**
- 2) **Les parfums**
- 3) **Les milieux de culture**
- 4) Les réclamations des patients et des familles

Comment réduire les COV en AMP ?

- 1) **Améliorer la qualité de l'air**
- 2) Améliorer l'écoute patient
- 3) **Améliorer la conception des locaux**
- 4) Renforcer l'usage de détergent virucide