

Surveillance épidémiologique d'indicateurs cliniques et biologiques de la fonction reproductive humaine en lien avec les perturbateurs endocriniens

J. Le Moal*, A. Rigou*, M. Rolland*, V.Wagner*, Y. Kudjawu*, A-C. Paty*, J. De Mouzon**, A. Lefranc*

* DSE, Institut de Veille Sanitaire, France

** Inserm et Fivnat

ADELFSFSP, Bordeaux

18.10.2013



Contexte/Introduction

- **1992 : Meta-analyse Carlsen *et al.***, baisse globale de la qualité du sperme humain depuis 50 ans dans les pays industrialisés.



Nombreuses études sur la qualité du sperme: résultats contrastés et différences géographiques (Auger 1995, 1997)(Jorgensen, 2001)(Swan, 2003)

- **1996 *Our stolen future* (Colborn T *et al.*)** : anomalies de la reproduction dans la faune sauvage (Guillette, LJ, Jr. *et al.*) ; alligators et PCB; oiseaux et DDT; serpents et TBT etc.
- **2001, hypothèse de Niels Skakkebaek :**
 - **Syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS)** = malformations urogénitales du petit garçon (cryptorchidies, hypospadias), altérations de la qualité du sperme, cancer du testicule
 - Trouble du développement des organes génitaux masculins durant la vie fœtale
 - Dû à l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens (Skakkebaek N. *et al.*, 2001)
 - Contraste Danemark/Finlande



Nombreuses études pour tester l'hypothèse du TDS

- **Depuis quelques années: extension de l'hypothèse aux troubles de la reproduction féminine**



Contexte/Introduction

Exposition croissante ubiquitaire de la population française aux perturbateurs endocriniens depuis l'après-guerre, en particulier:

- Pesticides : organochlorés, fongicides, herbicides
 - 1er pays consommateur de pesticides en Europe et 2eme dans le monde
- Phtalates, BPA, PBDE
- Médicaments
 - Distilbène : 1940-1977
 - anti-douleurs (paracétamol, AINS, aspirine),
 - antidépresseurs (Fluoxetine)
- Dioxines, PCB : incinérateurs et transformateurs
- Produits d'hygiène : Triclosan
- Phyto-estrogènes

Toutes les voies d'exposition sont concernées, substances retrouvées dans tous les milieux (eau, sol, air) et dans les matrices biologiques.



Objectifs

- Est-il possible de mettre en place une surveillance des indicateurs de la reproduction humaine, possiblement liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens ?
- Analyses spatiales et temporelles possibles ?



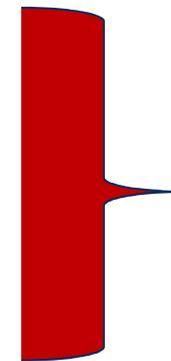
Méthode

Première approche : à partir de bases de données existantes

Identification d'indicateurs

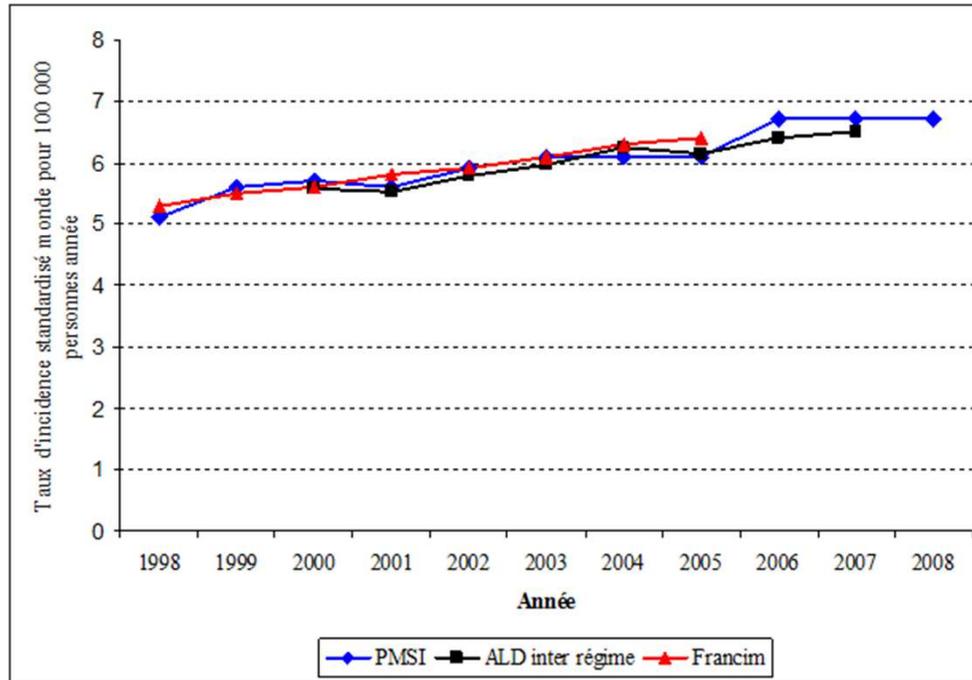
Analyses temporelles et spatiales

- Cancer du testicule (PMSI 1998-2008)
- Cryptorchidie (PMSI 1998-2008)
- Hypospadias (PMSI 1998-2008)
- Qualité du sperme (FIVNAT 1989-2005)
- Puberté précoce (DCIR, PMSI) en cours



TDS

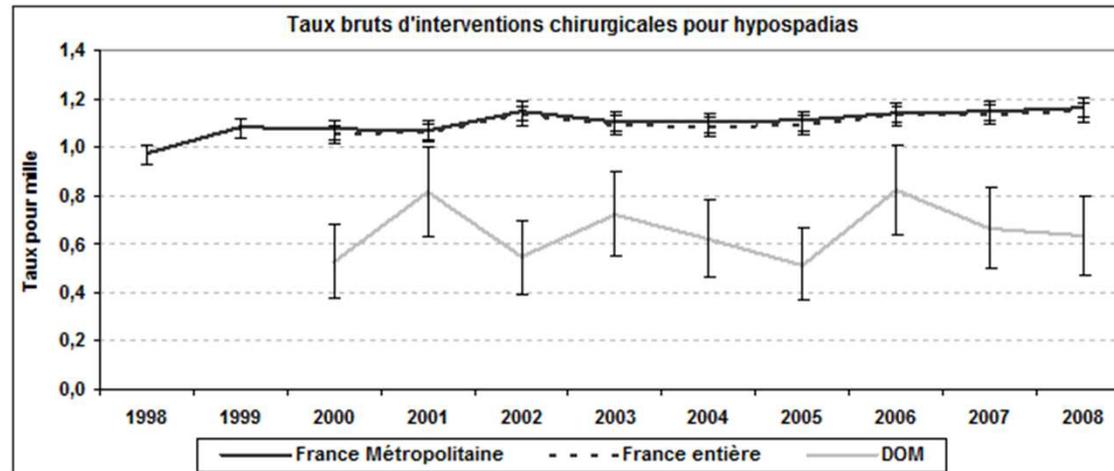
Résultats cancer du testicule



Taux de patients opérés pour cancer du testicule, standardisé à la population mondiale en 2008 : 6,7 pour 100 000
 Augmentation : **2,5 %/an** (Kudjawu Y. *et al.*, 2011)



Résultats hypospadias

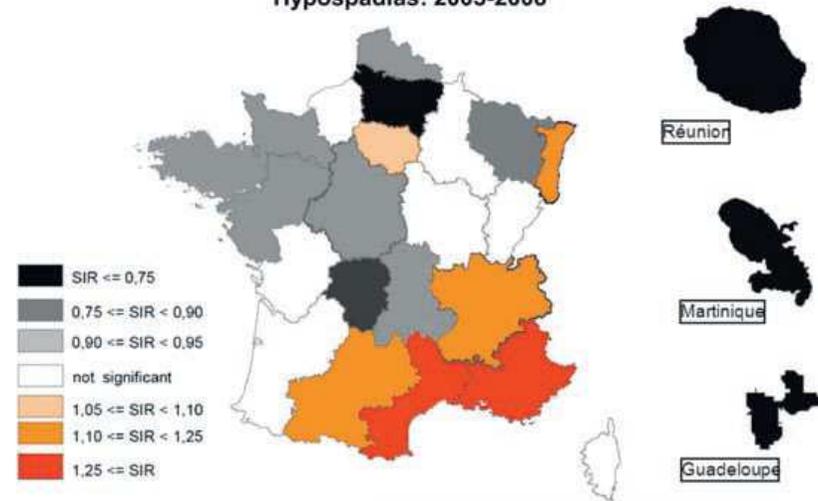


Taux d'interventions chirurgicales en France métropolitaine : 1,10 pour 1000 garçons de moins de 7 ans (IC : [1,09; 1,11])

Augmentation : 1,2%/an [0,6 % ; 1,8 %].

(Paty AC *et al.*, 2011)

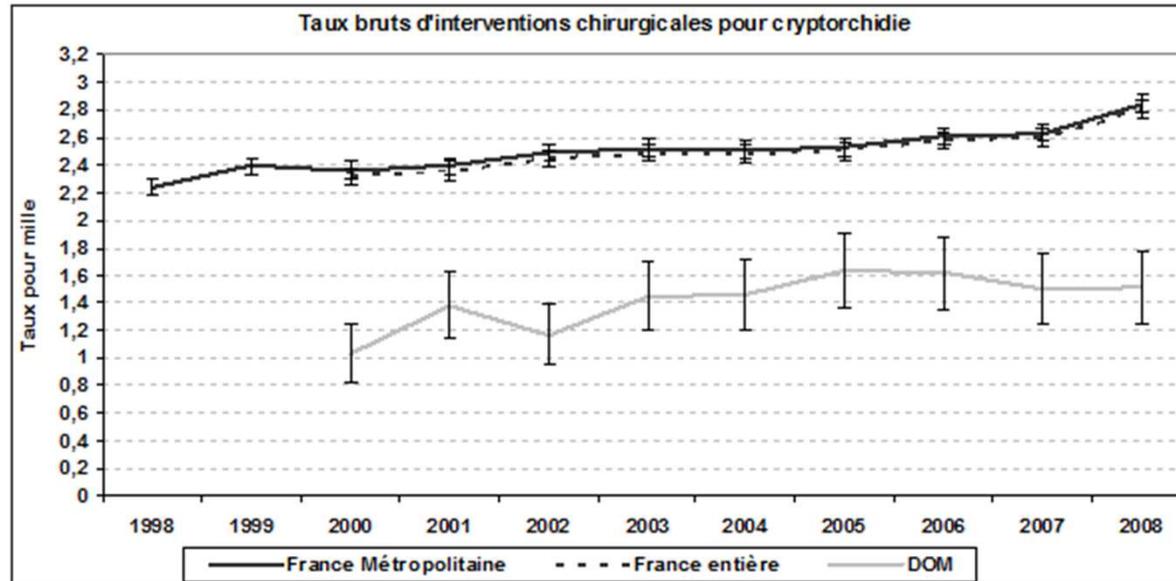
Hypospadias: 2005-2008



Source : Contours départements © IGN - GeoFLA® - Paris (1999) -
Autorisation n° GCO4-17 - Reproduction interdite - Licence n° 2004/CUI/3640

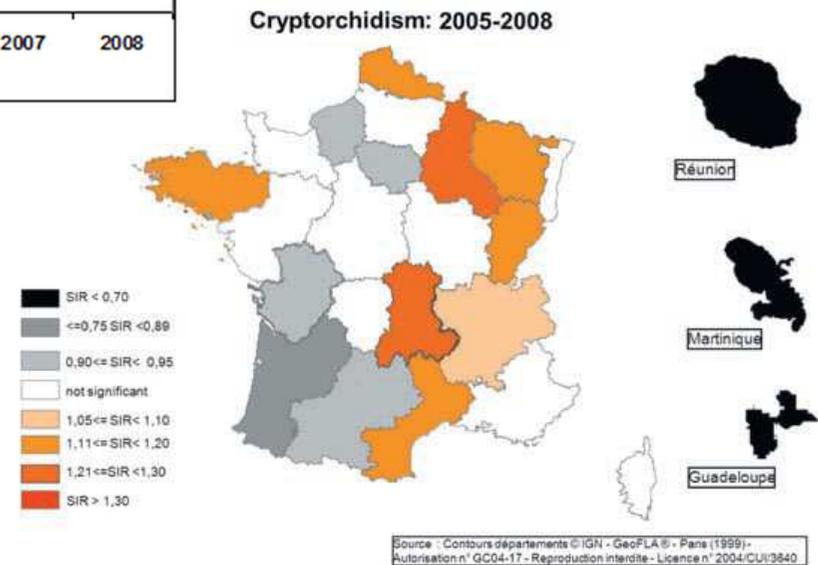


Résultats cryptorchydie



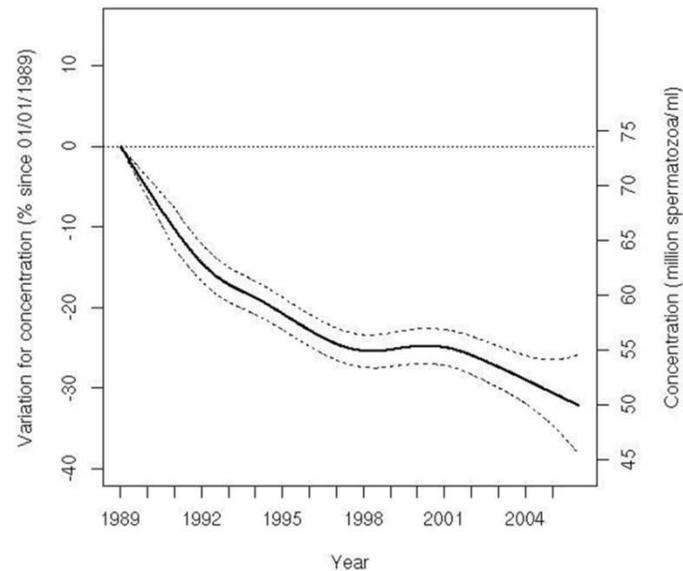
Taux d'interventions chirurgicales en France métropolitaine : 2,51 pour 1000 garçons de moins de 7 ans (IC : [2,49; 2,52])

Augmentation : 1,8%/an [1,4 % ; 2,3 %]
(Paty AC *et al.*, 2011)



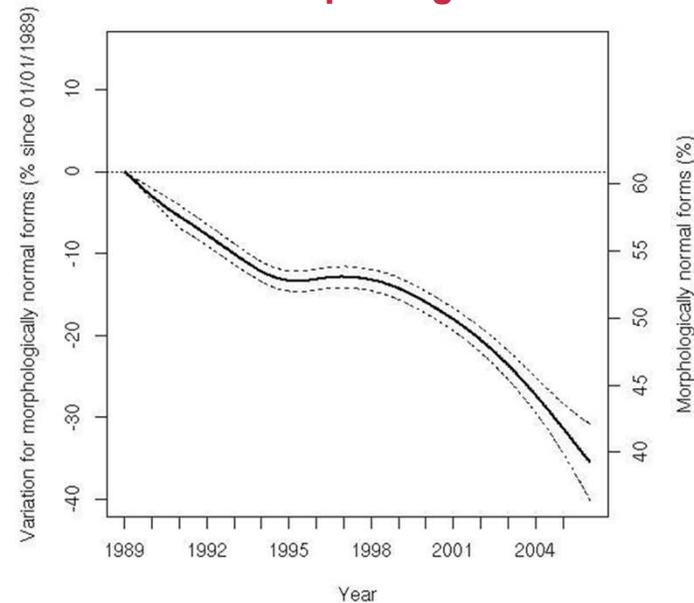
Résultats qualité du sperme

Concentration

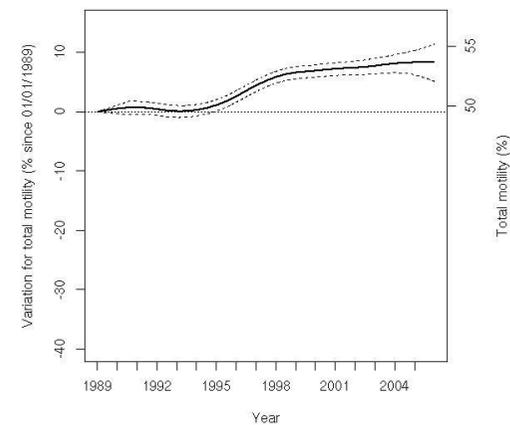


- 1,9%/an
- 32,2% [26,3-36,3] sur 17 ans
- 1989 : 73,6 Mz/ml [69,0-78,4]
- 2005 : 49,9 Mspz/ml [43,5-54,7]
- (Rolland M., Le Moal J. *et al.*, 2013)

Morphologie



Mobilité





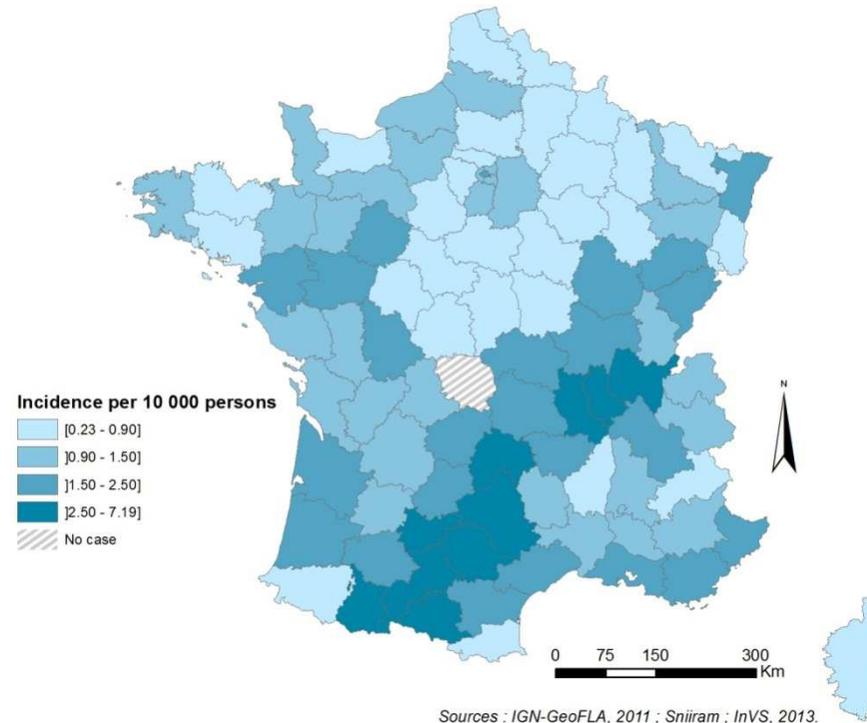
Résultats préliminaires puberté précoce

Définition de cas:

Prise de médicaments

- Filles < 9 ans (90%)
- Garçons < 10 ans

Estimation de l'incidence nationale en 2012 (deux sexes):
1,5/10 000
(Rigou A. *et al.*, 2013)



Taux d'incidence de puberté précoce 2011-2012 (deux sexes)
données de consommation de médicaments spécifiques



Conclusion

- Les données de bases existantes (registre de l'AMP) et médico-administratives (SNIIRAM) permettent la surveillance en France d'indicateurs-clé de la reproduction humaine
- Les 4 indicateurs du TDS présentent des **tendances temporelles convergentes**
- Parmi les causes possibles, ces résultats sont **compatibles avec l'hypothèse d'une exposition croissante globale et diffuse aux perturbateurs endocriniens**
- Limites: possibles évolutions de codage/ remplissage au cours du temps. Selon les indicateurs, pratiques médicales, évolutives ou hétérogènes, à décrypter
- Avantages:
 - **Couverture nationale**
 - Localisation des cas à la commune (sauf Fivnat)
 - Suivi dans le temps possible, au moins en prospectif
 - Faible coût



Références

Rapport PNUE/OMS: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/index.html>

Auger J, Jouannet P. 1997. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. Federation Francaise des Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains. Hum Reprod 12: 740-745.

Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. 1995. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. N Engl J Med 332: 281-285.

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. 1992. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. BMJ 305: 609-613.

Colborn T, Dumanoski D, Peterson Meyers J. 1996. Our stolen future.:Plume books.

Guillette LJ, Jr., Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. 1994. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. Environ Health Perspect 102: 680-688.

Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. 2001. Regional differences in semen quality in Europe. Hum Reprod 16: 1012-1019.

Kudjawu Y.,Uhry Z, Danzon A,Bloch J, 2011. Maladies chroniques et traumatismesCancer du testicule : évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008. Données hospitalières. InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7078

Paty AC, Gomez Do Esperito Santo E, Suzan F, 2011. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7073

Paty AC, Gomez Do Esperito Santo E, Suzan F, 2011. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). InVS. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7073

Rolland M, Le Moal J., Wagner V, Royere D & De Mouzon J. 2013 Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. Hum Reprod. 28 462-470.

Rigou A., Carel JC., Léger J., Le Tertre A., De Crouy-Chanel P., Le Moal J., 2013. Temporal and spatail trends of precocious puberty in France: a feasibility study. International Society for Environmental Epidemiology, Basel 2013.

Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. 2001. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. Hum Reprod 16: 972-978.

Slama R, Eustache F, Ducot B, Jensen TK, Jorgensen N, Horte A, et al. 2002. Time to pregnancy and semen parameters: a cross-sectional study among fertile couples from four European cities. Hum Reprod 17: 503-515.

Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, et al. 2003. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. Environ Health Perspect 111: 414-420.