

Perturbateurs endocriniens et troubles de la fertilité

J. Le Moal

Département Santé Environnement, Institut de Veille Sanitaire, France

17.10.2013

Journée Bioanalyses, Oniris, Nantes

Conflits d'intérêts et déontologie

- Cette présentation est faite en toute indépendance vis-à-vis des financeurs privés de la manifestation
- La présentation et les documents supports de l'InVS ne peuvent faire l'objet de relecture ou de modification
- La présentation, les illustrations et transcriptions, quel que soit leur support, ne pourront être utilisées à des fins promotionnelles ou de formation
- La présentation, les illustrations et transcriptions demeurent la propriété exclusive de l'InVS
- L'intervenant ne bénéficie d'aucun avantage personnel en nature ou en espèce, sous quelque forme que ce soit, d'une façon directe ou indirecte

Plan

- Contexte
- Outils & méthodes
- Etat des connaissances :
 - Indicateurs épidémiologiques en France
 - État des preuves sur le lien causal fertilité/perturbateurs endocriniens (PE)
- Points clefs à retenir

Contexte

- **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 L.J., Jr. et al.); alligators et PCB; oiseaux et DDT; serpents et TBT etc.

Contexte

- **2001, hypothèse de Niels Skakkebaek (Skakkebaek N., 2001):**
 - **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 foétale
 - Serait lié à l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens
 - 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

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

- 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.

Outils et Méthodes

- Observation de la faune sauvage / animaux domestiques (peu étudié)
- Etudes in vitro
- Expérimentation animale : effets faibles doses, mélanges, effets inter et transgénérationnels
- Modèles ex-vivo : testicules humains fœtaux en culture
- Chez l'Homme, études épidémiologiques
 - Descriptives :
 - analyses tendances spatiales et temporelles indicateurs fertilité et TDS
 - analyse des expositions
 - Etiologiques : association exposition/effets
 - Transversales (pour la plupart) : faible valeur causale
 - Cohortes : travailleurs ou depuis la naissance
 - Omics, biomarqueurs d'effets
- **Somme et cohérence des preuves**

Outils et Méthodes

Mesure de l'exposition humaine

- Questionnaires : profession, itinéraire résidentiel (géolocalisation), habitudes de vie
- Mesures environnementales (milieux, habitat, alimentation)
- Biomarqueurs d'exposition : dosages perturbateurs endocriniens ou métabolites dans matrices biologiques (sang, lait, urines...)
- Modélisation

Biais de mémorisation, quantification difficile

*Représentativité ?
Pertinence biologique ?*

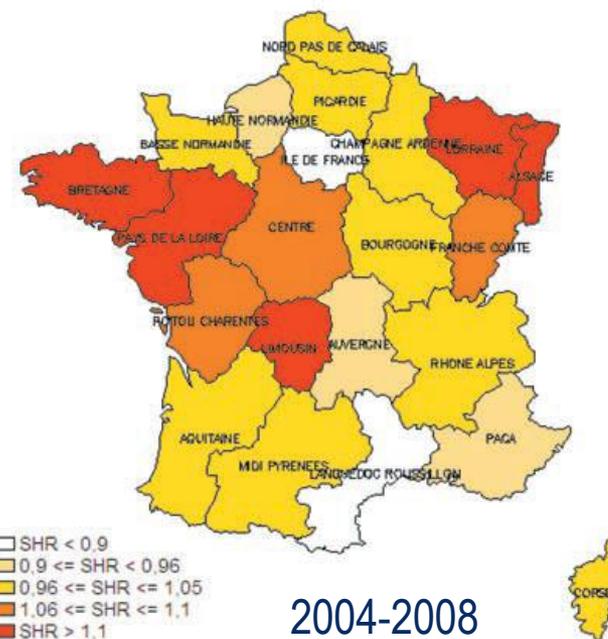
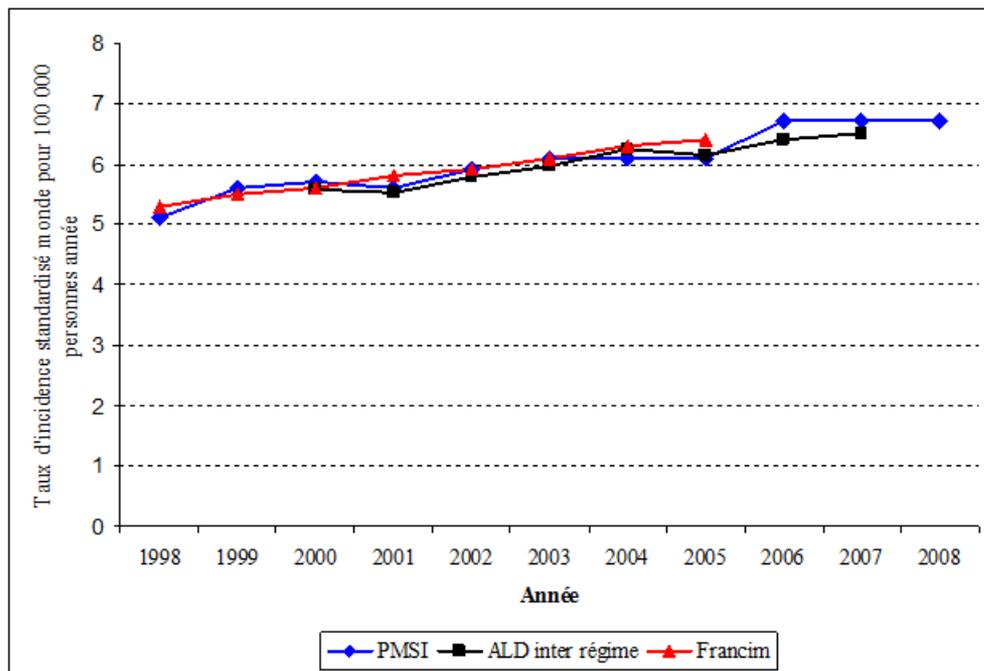
Représentativité par rapport à l'exposition ?

Quelques substances bioaccumulées

Validité méthodes analytiques ?

Etat des connaissances

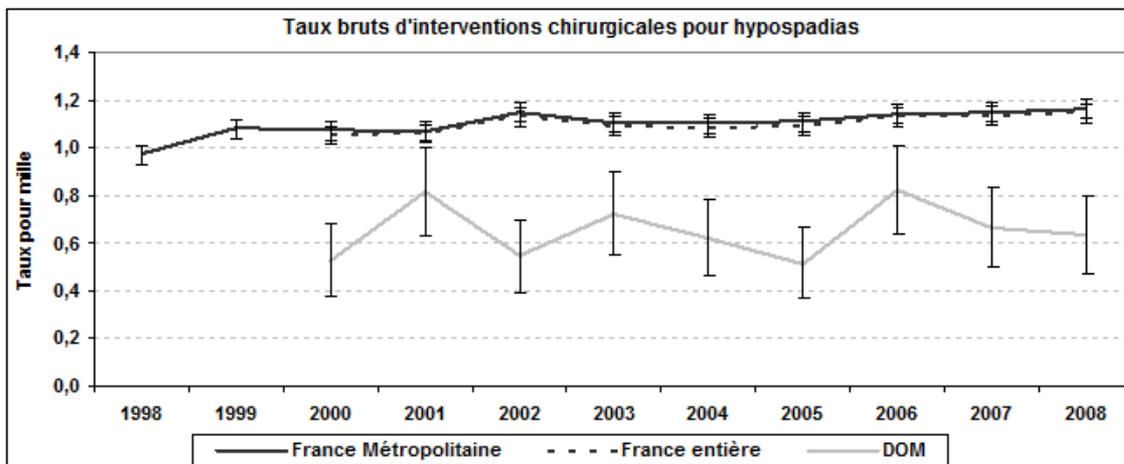
Indicateurs du TDS en France : **cancer du testicule**



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)

Etat des connaissances

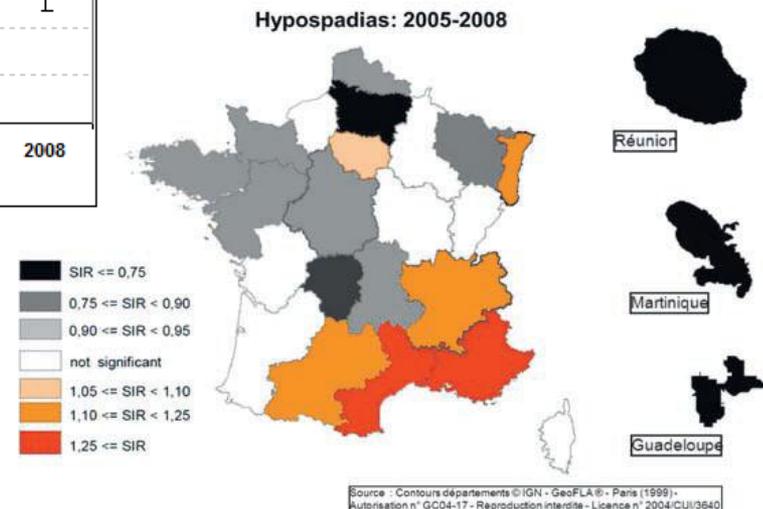
Indicateurs du TDS en France : **hypospadias**



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

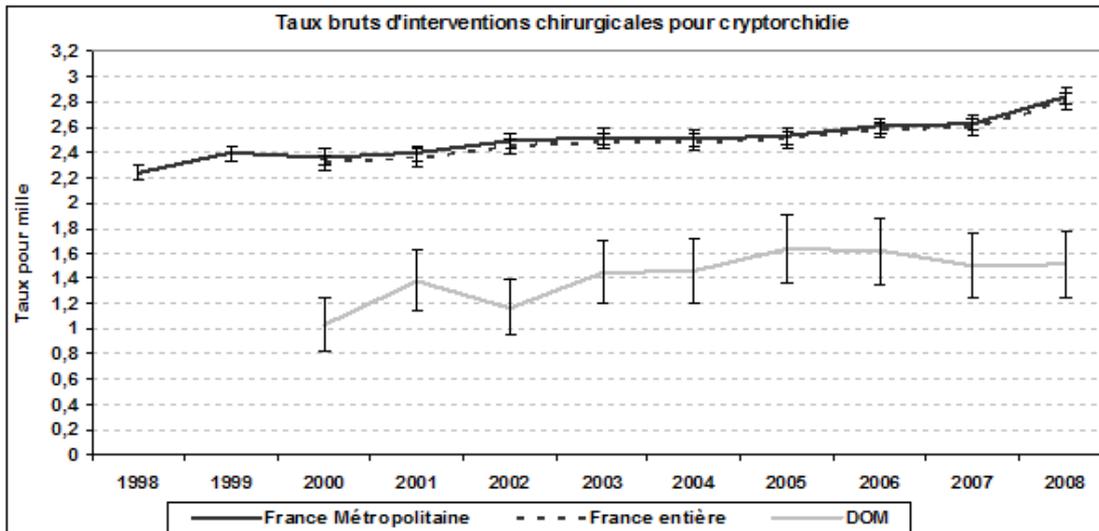
Augmentation : 1,2%/an [0,6 % ; 1,8 %]

(Paty AC et al., 2011)



Etat des connaissances

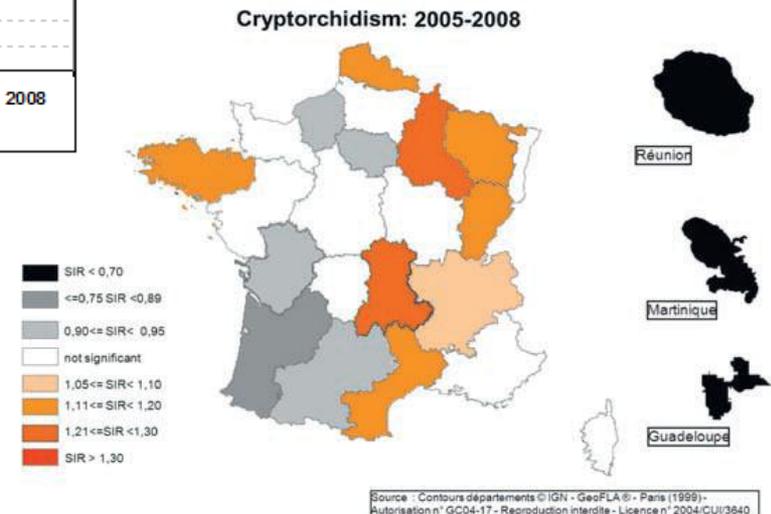
Indicateurs du TDS en France: cryptorchidies



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

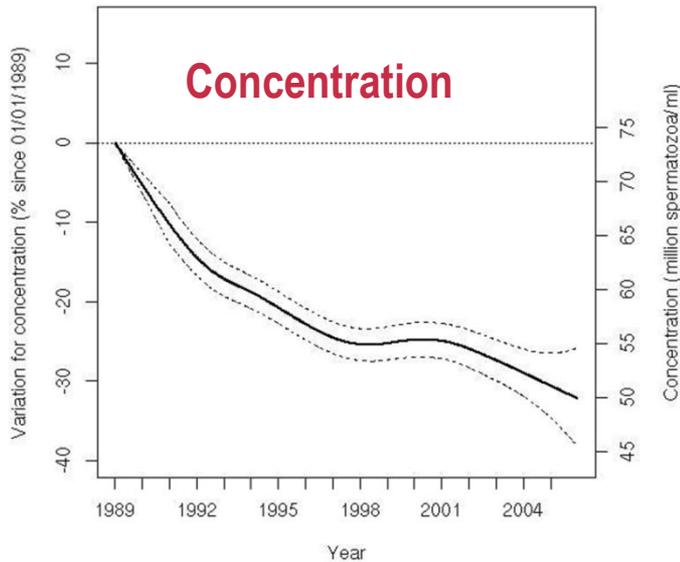
Augmentation : 1,8%/an [1,4 % ; 2,3 %]

(Paty AC *et al.*, 2011)



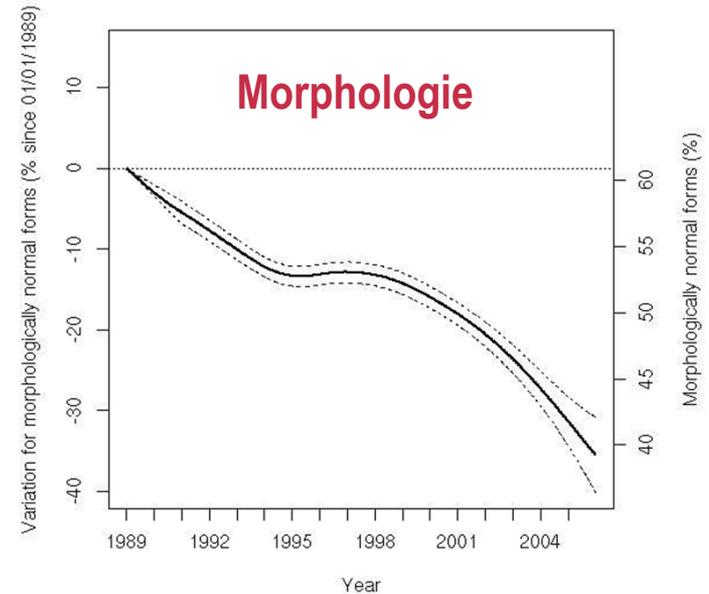
Etat des connaissances

Indicateurs du TDS: **qualité du sperme**

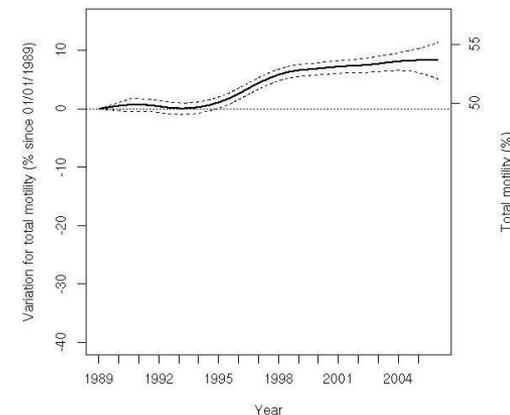


- 1,9%/an
- 32,2% [26,3-36,3] sur 17 ans
- 1989 : 73,6 Mz/ml [69,0-78,4]
- 2005 : 49,9 Mspz/ml [43,5-54,7]

(Rolland M, Le Moal J *et al.* 2013)



Mobilité



Etat des connaissances

Indicateurs du TDS en France

- Indicateurs du TDS :
 - étudiés à l'échelle nationale et sur périodes significatives
 - tendances temporelles convergentes
- Parmi les causes possibles, résultats compatibles avec l'hypothèse d'une exposition croissante globale et diffuse aux PE
- Dans les analyses préliminaires, la comparaison des variations géographiques des indicateurs ne montre pas de tendances convergentes
- Limites méthodologiques : adresse au moment du diagnostic (données hospitalières)
 - Indicateur très fruste des lieux fréquentés par les personnes et de leurs expositions environnementales
 - Chronologie différente des effets par rapport aux expositions

Etat des connaissances

Fertilité masculine

Rapport OMS/PNUE : State of the science on Endocrine Disruptors Chemicals -2012

Animaux sauvages :

- preuves **suffisantes** de troubles de la reproduction **dans des régions contaminées** par PE (organochlorés, PBDE, estrogènes stéroïdiens) pour certaines espèces, en particulier vertébrés non mammifères

Expérimentation animale :

- preuves **suffisantes** en faveur de l'hypothèse d'une insuffisance androgénique durant période foetale **peut causer** des troubles reproductifs mâles, **y compris à doses environnementales**. Modèle animal du TDS.

Etat des connaissances

Fertilité masculine

Chez l'Homme

- Preuves **suffisantes** : troubles reproductifs masculins d'origine foetale **en augmentation** dans les populations où ils ont été étudiés (cryptorchydis, hypospadias, cancer du testicule) et peuvent être **partiellement liés** à des expositions environnementales
- Preuves **limitées** pour relier ces troubles à des expositions professionnelles : agriculteurs (pesticides), industrie plastique, retardateurs de flamme
- Preuves **limitées** d'une origine commune développementale unique des troubles du TDS liées à l'exposition aux PE
- En particulier peu de données sur exposition foetale et qualité du sperme (cohortes)

Ensemble faune sauvage et Homme

Il est **possible** que l'exposition foetale/pubertaire aux PE joue un rôle causal dans les troubles reproductifs dans certaines populations

Etat des connaissances

Reproduction féminine

Données descriptives chez la femme

- Baisse séculaire de l'âge de la puberté dans les pays industrialisés
- Possible augmentation des pubertés précoces pathologiques (< 9 ans)
- Forte prévalence:
 - fibromes utérins (25-50% préménopausées)
 - endométriose (10-15%)
 - syndrome des ovaires polykystiques (PCOS) (3 à 15%)
 - insuffisance ovarienne précoce
 - troubles des règles
- Augmentation de la prématurité

Etat des connaissances

Reproduction féminine

Pubertés précoces pathologiques en France: Etude de faisabilité de la surveillance

Définition de cas :

Prise de médicaments (agonistes GnRH)

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

Sources de données utilisées :

- Consommation de médicaments spécifiques
- Données hospitalières (PMSI): explorations diagnostiques
- ALD

Etat des connaissances

Reproduction féminine

Autres données

- Histoire du Distilbène: exposition foetale forte dose avec effets sur la fertilité des filles
- Etudes transversales associant PCOS et d'autres troubles à une exposition aux organochlorés (DDT, PCB, dioxines)
- Biologie développementale
- Données expérimentales
- Données faune sauvage...

Hypothèse d'un syndrome de dysgénésie ovarienne (ODS) (Buck Louis, Cooney & Peterson, 2011)

Rapport OMS-PNUE : preuves limitées sur le rôle causal des PE et lacunes à combler, même si l'hypothèse est **probable**

Points clés

- Troubles de la fertilité, surtout chez l'homme, les plus étudiés historiquement pour leur lien avec les PE
- En France : 4 indicateurs du TDS étudiés à une échelle nationale
- Tendances temporelles convergentes compatibles avec l'exposition croissante et diffuse de la population française aux PE
- Lien avec les PE : accumulation de preuves depuis 10 ans (rapport OMS-PNUE), notamment pour la fertilité masculine et nouvelles hypothèses pour la fertilité féminine
 - En expérimentation animale : effets faibles doses, mélanges, et effets transgénérationnels sur la fertilité (mâle) observés
 - Chez l'homme, effets probables mais besoin de données complémentaires sur l'exposition précoce et ses effets à long terme  importance des cohortes
 - Besoin d'études complémentaires chez la femme

Références

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

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.

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.

Buck Louis GM, Cooney MA, Peterson CM. 2011. The ovarian dysgenesis syndrome. *Journal of Developmental Origins of Health and Diseases*, 2(01):25:35.

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 traumatismes Cancer 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 spatial 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.