

Troubles de la reproduction chez l'homme: les facteurs liés à l'environnement (notamment professionnel)

Jacques Auger,
Service de Biologie de la Reproduction/CECOS,
Hôpital COCHIN - PARIS

Congrès SAN-T-BTP / Blois, juin 2009

Troubles reproductifs
chez l'homme/le mâle et
interactions(complexes)
avec l'environnement

Contexte (1)

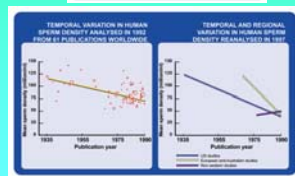
❑ Détérioration croissante de la fonction de reproduction mâle
rapportée dans de nombreuses espèces

❑ Chez l'homme :

➤ incidence du cancer du testicule



➤ production spermatique



➤ incidence cryptorchidie ? hypospadias ?

Contexte (2)

❑ Très grande vulnérabilité de la fonction de reproduction mâle



Quels facteurs en cause?

5 catégories de facteurs sont théoriquement
susceptibles d'interférer avec la
fonction de reproduction de l'homme :

1. Génétique
2. Physique: radiations, température, ...
3. Biologique/clinique/iatrogène : MST, ...
4. Socio-culturel: stress, tabac, ...
5. Chimique: composés industriels, de l'agriculture, ...

Expositions chimiques

➤ constante et majeure de l'utilisation des composés chimiques depuis la II^{ème} guerre mondiale

>10 millions de composés connus,

>10⁵ produits utilisés à l'échelle industrielle,

1000-2000 composés nouveaux chaque année

Exemple des perturbateurs endocriniens (PE)

(ou XENOHORMONES ou hormonally endocrine active agents ou endocrine-disrupting compounds (EDC), etc...)

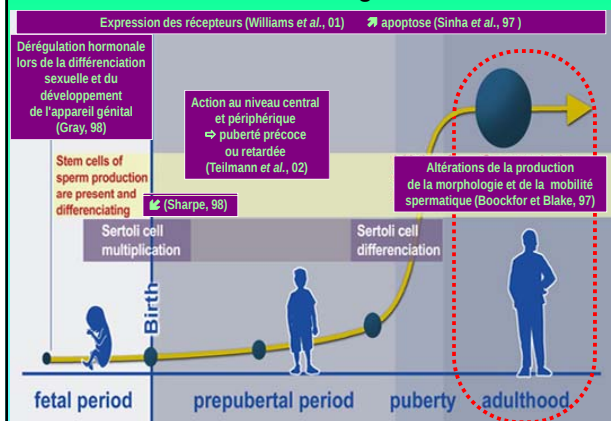
Définition

COMPOSES POUVANT MIMER l'action des hormones endogènes et produire des effets agonistes ou antagonistes

Alternativement

Ces COMPOSES PEUVENT INTERFERER avec le système endocrinien en altérant le transport la synthèse ou la dégradation des hormones

Effets des PE sur le tractus génital de l'homme



Environnement au travail et Qualité du sperme

Exposition au plomb et caractéristiques du sperme

Table 4 Semen quantity and quality by current blood lead concentration (median [range], crude and adjusted GM)

	Current blood lead concentration (µg/dl)						
	≤ 10 n=149	10.1-20 n=57	20.1-30 n=90	30.1-40 n=101	40.1-50 n=63	≥ 50.1 n=24	p Trend†
Volume (ml)							
Adjusted GM (SE)	2.7 (3)	2.6† (3)	2.5† (3)	2.4† (2)	2.6† (3)	2.6† (4)	>0.05
Sperm concentration (x10⁶/ml)							
Adjusted GM (SE)	32 (5)	28† (5)	33† (5)	29† (5)	35† (6)	19* (4)	>0.05
Total sperm count (x10⁹)							
Adjusted GM (SE)	92 (16)	80† (15)	90† (16)	78† (14)	105† (20)	51* (12)	>0.05

*p<0.05 in an analysis of variance comparing with baseline in group (≤ 10 µg/dl); †p>0.05 in an analysis of variance comparing with baseline in group (≤ 10 µg/dl); ‡least square regression of semen characteristics on lead concentration in spermatozoa (continuous variable); covariates with significant p-values are shown in parentheses.

Bonde *et al.*, Occup Environ Med 2002

Exposition professionnelle aux pesticides en Guadeloupe: qualité du sperme et hormones

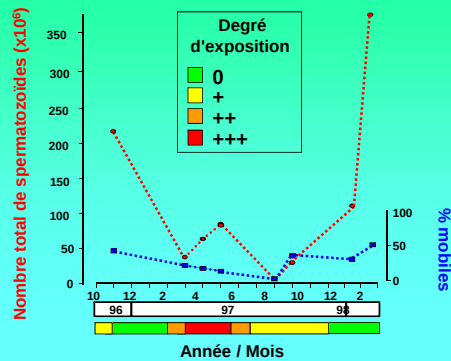
- Salariés suivis par la médecine du travail du CIMT en bonne santé 20-50ans
- Participation strictement volontaire / Invitation lors de la visite médicale annuelle
- Instructions orales/écrites données à chaque volontaire / Indemnisation (75€)

Caractéristiques séminales	NON EXPOSES (n=45)	EXPOSES (n=42)	p ¹
m (ET)	m (ET)	m (ET)	
Volume séminal (ml)	3.8 (1.7)	3.4 (1.6)	0.804
Concentration (10 ⁶ /ml)	90 (81)	70 (60)	0.123
Numération (10 ⁶)	308 (237)	231 (230)	0.143
Mobilité a + b (%)	42 (12)	43 (14)	0.960
Morphologie (%)	14 (7.0)	13 (8.0)	0.605
Vitalité (%)	54.1 (13.4)	54.5 (17.3)	0.656
Hormones	m (ET)	m (ET)	p ²
Testostérone (ng/ml)	7.5 (2.5)	6.8 (1.7)	0.921
Inhibine B (pg/ml)	170 (72)	168 (67)	0.970
FSH (mIU/ml)	6.3 (4.4)	5.9 (4.1)	0.692
LH (mIU/ml)	4.7 (1.9)	5.4 (2.6)	0.359

†ANOVA, covariates age, infections séminales, solvants, tabac. ‡ANOVA, covariates age, infections séminales, solvants.

Multigner *et al.*, Environ Health 2008)

Monsieur LEV, céréalier dans la Beauce consultant pour infécondité : degré d'exposition aux pesticides et qualité du sperme



Exposition professionnelle aux ethers de glycol: Qualité du sperme et hormones

- Salariés employés et ouvriers de la Ville de Paris suivis par la médecine du travail
- Participation strictement volontaire / Invitation lors de la visite médicale annuelle
- Instructions orales/écrites données à chaque volontaire / Indemnisation (60€)

Table 4 Semen and hormone values according to past glycol ether exposure status

	Non-exposed n=30	Exposed n=48	Mean difference (CI 95%)	Adjusted p
Seminal volume (ml)	3.7	4.1	-0.3 (-1.0 to 0.4)	0.52*
Sperm concentration (millions/ml)	119.1	74.0	45.0 (21.0 to 69.1)	<0.001*
Total sperm count (millions)	416.3	277.4	138.8 (37.7 to 240.0)	<0.001*
"a" rapid progressive motility (%)	18.4	12.8	5.5 (2.4 to 8.6)	<0.001*
Normal sperm morphology (%)	54.2	47.1	7.1 (0.8 to 13.4)	0.005*
Serum hormones				
Testosterone (ng/ml)	6.2	6.3	0.1 (-1.35 to 1.14)	0.97†
FSH (IU/l)	3.9	5.5	-1.6 (-3.3 to 0.01)	0.05†
LH (IU/l)	3.5	3.5	-0.01 (-0.74 to 0.73)	0.86†
Inhibin B (pg/ml)	219.0	215.0	-3.8 (-27.2 to 34.0)	0.71†

FSH, follicle stimulating hormone; LH, luteinizing hormone.

*Calculated using analysis of variance/covariance to adjust for age, sexual abstinence, and season of semen analysis.

†Calculated using analysis of variance/covariance to adjust for age and body mass index.

Multigner et al., Occup Environ Med 2007

Expositions professionnelles auto-rapportées et qualité du sperme chez des hommes consultant pour infécondité du couple

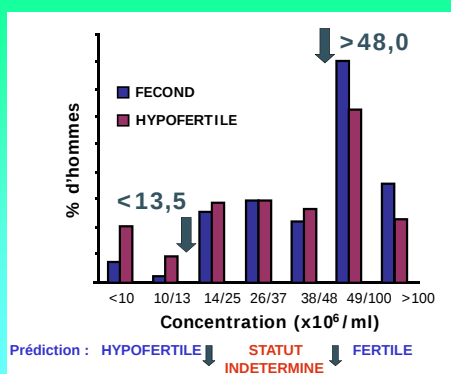
Seuils de référence de l'OMS

	Total (n=402)	Men with altered semen (n=314)	Men with normal semen (n=88)	Univariate analysis ¹ p value	Logistic regression ² Adjusted OR (95% CI)	Adjusted p value
Chemical occupational factors (current or past exposure): n (%)						
Heavy metals	49 (12.2)	46 (14.6)	3 (3.4)	0.006	5.4 (1.6-18.1)	0.007
Pesticides	25 (6.2)	23 (7.3)	2 (2.4)	0.085	3.6 (0.8-15.8)	0.087
Solvents	150 (37.3)	131 (41.7)	19 (21.6)	<0.001	2.5 (1.4-4.4)	0.001
Fumes	136 (33.8)	115 (36.6)	21 (23.9)	0.022	1.9 (1.1-3.4)	0.016
Plastic fumes	9 (2.2)	9 (2.9)	0 (0.0)	*	*	*
Vegetable fumes	10 (2.5)	10 (3.2)	0 (0.0)	*	*	*
Welding fumes**	44 (10.9)	41 (13.1)	3 (3.4)	0.011	4.7 (1.4-15.7)	0.012
Engine fumes	92 (22.9)	75 (24.0)	17 (19.3)	0.323	1.4 (0.7-2.5)	0.304
Metalurgy fumes	8 (2.0)	7 (2.2)	1 (1.1)	*	*	*
PAHs	115 (28.6)	98 (31.2)	17 (19.3)	0.012	1.9 (1.1-3.5)	0.026
Phthalates	48 (11.9)	43 (13.7)	5 (5.7)	0.040	2.5 (0.95-6.5)	0.065
Physical occupational factors (current exposure): n (%)						
Electromagnetic fields	25 (6.2)	20 (6.4)	5 (5.7)	0.334	1.1 (0.6-1.7)	0.866
Mechanical vibrations	94 (23.4)	79 (25.2)	15 (17.0)	0.195	1.6 (0.9-2.9)	0.133
Excess heat	33 (8.2)	29 (9.3)	4 (4.4)	0.190	2.2 (0.7-6.4)	0.164
Extended periods of sitting > 20h/week	168 (41.8)	127 (40.4)	41 (46.6)	0.411	0.9 (0.5-1.4)	0.476

De Fleurian et al, 2009

Quel impact des expositions professionnelles sur la fertilité/fécondité?

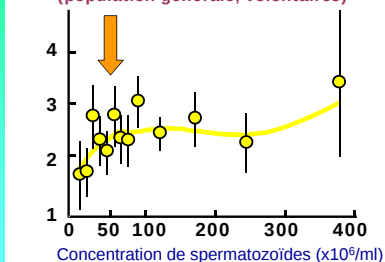
Qu'est ce qu'une concentration normale ?



Guzick et al., NEJM 2001

Qu'est ce qu'une concentration normale ?

Probabilité d'obtention d'une grossesse en 1 an sans traitement (population générale, volontaires)



Slama et al., Human Reprod 2002

Indices épidémiologiques de fertilité du couple

- Délai nécessaire à concevoir, DNC = nombre de cycles ($\approx$ mois) nécessaires pour parvenir à une grossesse après tout arrêt de "précautions" anticonceptionnelles
- **Fécondabilité, $f = 1/\text{DNC}$**
- Fécondabilité moyenne dans les pays développés $\approx 0,20-0,25$
(en moyenne, 4-5 cycles pour concevoir)

Le niveau de risque pour la santé reproductive de l'homme dépend:

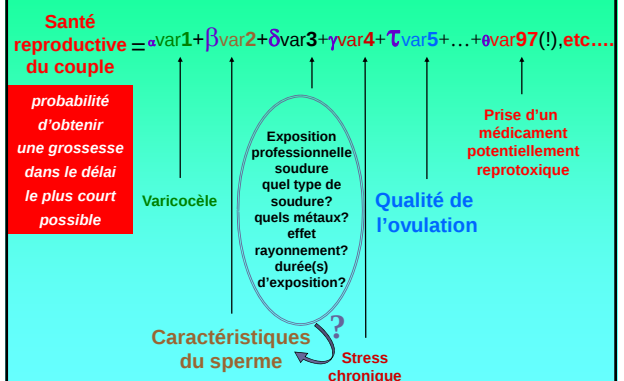
- des périodes d'exposition,
- durées d'exposition,
- des doses d'exposition,
- des effets combinés,
- des variations individuelles (fond génétique),
- etc...

**Mais aussi.....de ses antécédents et...
de la partenaire!!**

L'exemple historique et rare du DBCP

- Lésions des tubes séminifères
- Modifications du sex-ratio ($\nearrow$ filles)
- **Oligozoospermie sévère ou Azoospermie irréversible**
- Baisse de la mobilité
- Modifications hormonales
- Atteintes embryonnaires/fœtales? peu de cas étudiés

La question de l'association entre un facteur de risque donné et la fertilité



Exposition professionnelle au plomb et DNC

Table 3. TTP distributions for each exposure category: short term exposure model

Time period	External control (n=236)	Internal control (n=230)	<20 µg/dl (n=71)	20-29 µg/dl (n=156)	30-39 µg/dl (n=162)	40+ µg/dl (n=184)	Missing (n=65)	Total (n=1104)
1 month	66 (28)	111 (48)	35 (49)	78 (50)	84 (52)	81 (44)	21 (32)	476 (43)
2 months	43 (18)	35 (15)	14 (19)	32 (21)	17 (10)	25 (13)	12 (18)	178 (16)
3 months	32 (13)	25 (11)	9 (12)	11 (7)	20 (12)	18 (10)	8 (12)	123 (11)
4-6 months	43 (18)	27 (12)	6 (8)	12 (8)	14 (8)	30 (16)	9 (14)	141 (13)
7-9 months	10 (4)	8 (3)	1 (1)	1 (1)	5 (3)	4 (2)	2 (3)	37 (3)
10-12 months	19 (8)	9 (4)	3 (4)	11 (7)	4 (2)	7 (4)	4 (6)	57 (5)
13+ months	23 (10)	15 (6)	3 (4)	7 (4)	18 (11)	17 (9)	9 (14)	92 (8)

The values given are the number becoming pregnant in that interval (in parentheses: cumulative percentages of those pregnant up to the end of the current interval), grouped for convenience.

and in non-lead using control industries, in four European countries, with Time To Pregnancy as the outcome variable, as part of the EU funded Asclepius Project.

Methods: Exposure assessment was mainly by blood lead values, which were available from the late 1970s, supplemented by imputed values where necessary. Three exposure models were studied: (1) short term (recent) exposure; (2) total duration of work in a lead using industry; and (3) cumulative exposure. A Cox proportional hazards model with discrete ties was used for the statistical analysis, with covariates for both partners.

Results: A total of 1104 subjects took part, of whom 638 were occupationally exposed to lead at the relevant time. Blood lead levels were mainly less than 50 µg/dl. No consistent association of Time To Pregnancy with lead exposure was found in any of the exposure models, although reduced fertility was observed in some categories, such as in model 1, (2) and (3).

Conclusions: This basically negative result is unlikely to be due to the misclassification of key variables, to insufficient statistical power, or to bias, for example, response bias. If any impairment of male reproductive function exists at the levels of occupational lead exposure now current, it does not appear to reduce biological fertility.

Joffe et al., Occup Environ Med 2003

AMERICAN JOURNAL OF INDUSTRIAL MEDICINE 45:614-626 (2004)

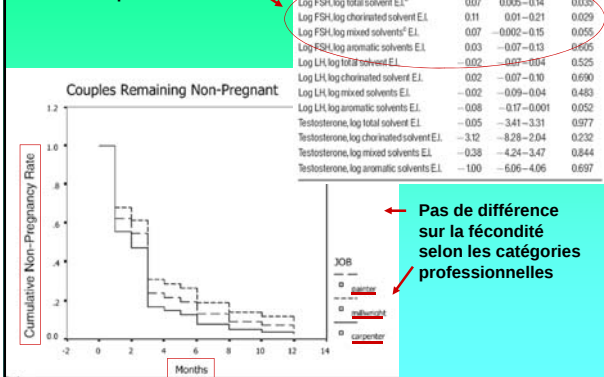
Effects of Occupational Solvent Exposure on Reproductive Hormone Concentrations and Fecundability in Men

Ulrike Luders, MD, PhD, MPH, Abigail Bushley, PhD, Bert D. Stover, William J. Bremner, MD, PhD, Elaine M. Faustman, PhD, Timothy K. Takay, MD, MPH, Harvey Checkoway, MD, PhD, and Carl Andrew Brodtkin, MD, MPH

Variable	Carpenter (n = 40)	Millwright (n = 25)	Painter (n = 32)	P-value
Age (years)	46.8 ± 8.3	49.9 ± 9.2	42.7 ± 7.8	0.006
Height (m)	1.8 ± 0.06	1.8 ± 0.06	1.8 ± 0.05	0.911
Weight (kg)	91.2 ± 12.2	93.8 ± 13.3	88.6 ± 14.1	0.330
BMF (kg/m ²)	28.8 ± 4.3	29.5 ± 4.2	28.0 ± 4.0	0.406
Years in job	22.8 ± 7.5	22.2 ± 9.0	19.5 ± 8.5	0.233
Years of college	0.82 ± 1.43	0.64 ± 1.08	0.31 ± 0.82	0.191
Years of vocational training	0.75 ± 1.48	0.78 ± 1.32	0.16 ± 0.57	0.073
Thinners, degreasers, varnishes, adhesives EF	6.8 ± 10.3	12.0 ± 14.5	21.9 ± 17.1	<0.001
Aromatic solvent EI	14 ± 4.3	0.7 ± 1.8	8.1 ± 9.1	<0.001
Chlorinated solvent EI	10 ± 4.3	4.9 ± 8.3	2.2 ± 6.2	0.049
Total solvent EI	10.3 ± 13.5	21.1 ± 22.9	42.0 ± 32.2	<0.001
Blood lead (µg/dl)	11 ± 1.5	2.3 ± 1.8	17 ± 12	0.017

Qualité du sperme non étudiée

Corrélation positive avec FSH



Pas de différence sur la fécondité selon les catégories professionnelles

Deux cofacteurs directs et/ou indirects au travail:

- Chaleur
- Stress chronique

Stress de l'homme au travail et DNC prolongé

OBJECTIVE:

The aim of this study was to explore an association between psychosocial stress in married male workers of a large Korean petrochemical enterprise and TTP

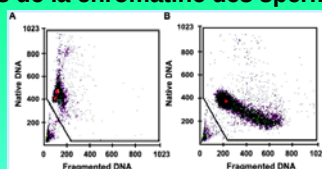
RESULTS:

After adjustment for confounding effects of life-style characteristics and benzene exposure, delayed TTP was associated with one standard deviation (SD) increase of the effort-reward ratio in the chronically stressed group of married men (OR = 0.47; 95% CI = 0.22-0.99)

Lee et al., Int Arch Occup Environ Health, 2009

Impact des expositions professionnelles sur le contenu génétique du spermatozoïde?

Exposition professionnelle* aux organophosphorés et anomalies de la chromatine des spermatozoïdes



Relation entre la concentration de diethylthiophosphate (DETP) urinaire et les niveaux de dénaturation de l'ADN des spermatozoïdes

	β	p
DFI (moyenne)	0,477	0,026
DFI (écart type)	0,1628	0,022
% DFI	0,000062	0,079

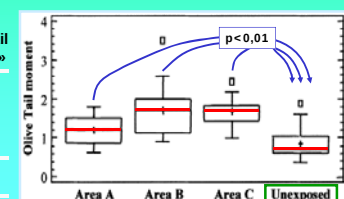
* Maraichers mexicains (n=66)

Sánchez-Peña et al., Toxicol Appl Pharmacol, 2004

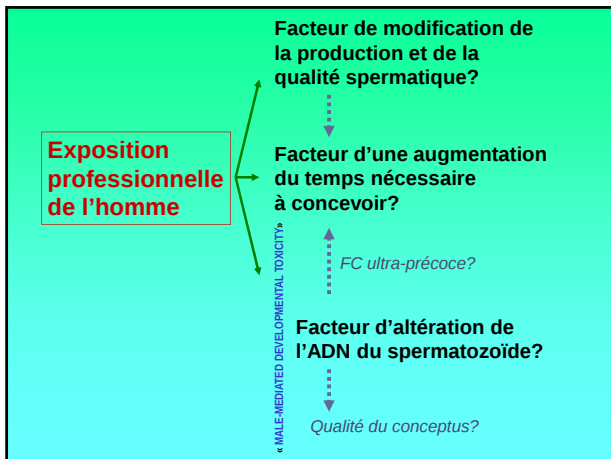
Exposition professionnelle au styrène et anomalies de l'ADN des spermatozoïdes

- 44 ouvriers exposés au styrène depuis au moins 2 ans
- 27 sujets non exposés
- Exposition dans 3 lieux de production géographiquement distincts
- Pas de différences pour les caractéristiques du sperme classiques
- Différences avec le COMET assay sur spermatozoïdes

	% ADN fragmenté	« Olive tail Moment »
Exposé	10,9 (3,0)	1,5 (0,6)
Non exposé	7,4 (2,3)	0,8 (0,4)
p	0,001	0,0001



Migliore et al, 2002



En pratique? (du médecin du travail)

Chez tout travailleur «en âge de procréer», en couple ou non

En cas d'exposition à risque pour la qualité du sperme/ les testicules, ... (**reprotoxiques reconnus ou suspects**):

Protection(s) +++ et ...si possible:

Limitation des durées d'exposition, changement de poste, etc...

Vigilance +++ expositions chimiques/physiques à possible impact sur l'ADN des spermatozoïdes... et donc, la qualité du conceptus

En pratique? (du médecin du travail)

Chez tout travailleur possiblement exposé en couple avec un projet d'enfant

- Question +++ du délai d'infécondité (calculé comme le DNC)
- Bilan spécialisé (biologie de la reproduction / andrologie)
- Moyens à mettre en œuvre pour limiter le risque professionnel

Merci de votre attention

