

BTP ET RISQUE REPROTOXIQUE : ÉTAT DES LIEUX.[◇]

**Jeanne Perrin - Pascale Bizet - Marie-Roberte Guichaoua -
Jean-Marie Grillo - Alain Botta - Irène Sari-Minodier**

I Introduction

Depuis 1992, de nombreuses études ont mis en évidence un déclin des paramètres spermatiques au cours des dernières décennies, suscitant l'intérêt de la communauté scientifique pour la santé reproductive masculine. De nombreuses équipes se sont ainsi penchées sur les effets des expositions professionnelles. Les études épidémiologiques consacrées à cette question explorent le plus souvent des expositions professionnelles ciblées (ex : les solvants, la chaleur, le stress), ou des secteurs d'activité particuliers présentant un profil d'exposition homogène. Elles ont permis de démontrer l'effet néfaste de certaines expositions professionnelles sur la fertilité et/ou les paramètres du sperme des salariés exposés.

L'enquête SUMER 2002-2003 a montré que les ouvriers du BTP étaient « plus exposés aux produits reprotoxiques que les autres (3% contre 2%), notamment au Plomb et à ses dérivés, surtout les ouvriers du second œuvre (5%) » (INRS 2008). Les principaux facteurs reprotoxiques rencontrés dans le secteur d'activité du Bâtiment et des Travaux Publics sont ici présentés, ainsi que les mécanismes d'action des reprotoxiques lorsqu'ils sont connus.

II Rappel : spermatogenèse, sites d'action des toxiques pour la reproduction

La spermatogenèse se déroule dans les tubes séminifères du testicule, sous le contrôle hormonal de l'axe gonadotrope. Dans les tubes séminifères se trouvent des cellules germinales et des cellules somatiques aux rôles indispensables, les cellules de Sertoli.

La spermatogenèse est dépendante de la température. Le cycle de spermatogenèse dure 74 jours dans l'espèce humaine ; il transforme les spermatogonies, cellules germinales les plus immatures, en spermatozoïdes, gamètes matures. L'acquisition de la mobilité et du pouvoir fécondant des spermatozoïdes est réalisée durant leur transit dans les voies séminales après leur sortie du testicule. L'éjaculat est une suspension de

[◇] Jeanne Perrin - Pascale Bizet - Marie-Roberte Guichaoua - Jean-Marie Grillo - Alain Botta - Irène Sari-Minodier
1) Laboratoire de Biologie de la Reproduction. AP-HM - La Conception. 147 Bd. Baille Marseille, F13005, France
2) Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse Environnementale (EA 1784 – Fédération de Recherche Eccorev 3098). Faculté de Médecine. 27 Bd. Jean Moulin, Marseille, F-13005, France.
3) Service Hospitalo-Universitaire de Médecine et Santé au Travail. AP-HM et Faculté de Médecine. 27, Bd. Jean Moulin, Marseille, F-13005, France. jeanne.perrin@ap-hm.fr

spermatozoïdes dans le liquide séminal, lui-même synthétisé par les glandes annexes des voies séminales (principalement les vésicules séminales et la prostate).

La spermatogenèse peut être altérée à tous les stades de différenciation des cellules germinales, avec pour conséquences une réduction de la concentration et/ou de la morphologie des spermatozoïdes, une altération de la stabilité de la chromatine et/ou des dommages à l'ADN des spermatozoïdes. La mobilité des spermatozoïdes peut être altérée par des toxiques présents dans le liquide séminal, provenant des glandes annexes des voies séminales. Le contrôle hormonal de la spermatogenèse peut enfin être altéré par des toxiques chimiques perturbateurs endocriniens, principalement à action anti-androgène ou estrogéno-mimétique.

Certains reprotoxiques peuvent exercer un effet transitoire, une récupération des paramètres du sperme restant possible à l'arrêt de l'exposition ; d'autres, les reprotoxiques altérant les cellules germinales les plus immatures (cellules souches), sont susceptibles d'exercer un effet à long terme, voire permanent (Jensen et coll. 2006).

III Les principaux reprotoxiques dans le BTP

1. Solvants

a. Ethers de glycol

Les éthers de glycol sont les dérivés de l'éthylène glycol et du propylène glycol. Dans l'enquête SUMER, 2,5% des salariés y étaient exposés dont 69% étaient des hommes ; 93% des expositions étaient faibles ou très faibles. La construction faisait partie des secteurs économiques les plus exposants pour les salariés (soit 32 000 salariés, principalement des ouvriers qualifiés du second oeuvre du bâtiment) (INRS 2005).

De nombreuses études ont mis en évidence une altération des paramètres spermatiques chez les salariés masculins exposés. Plusieurs études ont également montré chez les hommes infertiles une sur-représentation des salariés exposés aux solvants par rapport aux contrôles fertiles ou aux hommes infertiles présentant des paramètres spermatiques normaux (Jensen et coll. 2006, de Fleurian et coll. 2009).

Les données in vitro et in vivo montrent que les métabolites aldéhydes et acides sont les principaux responsables de la toxicité sur la reproduction. Les cibles des éthers de glycol sont les cellules germinales immatures, en particulier les spermatocytes au stade pachytène de la méiose. Leur atteinte interrompt la spermatogenèse de manière dose-dépendante. La sensibilité du testicule dépend de l'éther de glycol considéré (Cicolella 2006).

b. Autres solvants organiques

Les salariés sont le plus souvent exposés à plusieurs types de solvants, ce qui rend difficile l'étude des effets intrinsèques de chaque composé. Les études portant sur les effets de l'exposition à un seul solvant sur la reproduction masculine sont assez rares.

2. Ciment

Les effets reprotoxiques du ciment ont été évoqués dans une étude récente conduite par notre équipe et qui mettait en évidence, dans une population d'hommes consultant pour infertilité de couple, que les salariés exposés au ciment présentaient un risque plus élevé de présenter une altération des paramètres spermatiques, en particulier une altération de la morphologie et de la concentration des spermatozoïdes (de Fleurian et coll. 2009). Les données de la littérature sur cette question sont inexistantes. La composition du ciment est complexe, de nombreux types différents sont disponibles, qui ont des compositions en métaux différentes. De plus, la plupart des salariés étudiés sont également exposés à d'autres reprotoxiques (solvants, fumées de soudage). Ces résultats restent à confirmer.

3. Métaux

a. Soudure

Dans les années 1980-1990, plusieurs études ont suggéré un effet néfaste de l'exposition des hommes aux fumées de soudure sur les paramètres du sperme et le délai à concevoir. Ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude de cohorte de couples désirant une grossesse, dont l'homme était exposé professionnellement aux fumées de soudure (Jensen et coll. 2006). Il semble actuellement que cette exposition professionnelle n'est pas aussi reprotoxique que cela a été suggéré, probablement en raison de la baisse des niveaux d'exposition dans les pays occidentaux.

b. Le Plomb

Bien que la nocivité du Plomb soit connue de longue date, les conséquences de son exposition en terme de reprotoxicité ne sont pas prises en compte dans les tableaux de maladies professionnelles. Dans l'enquête SUMER, le secteur économique le plus exposant pour les salariés était la construction (2% soit 25000 salariés) et 85% des salariés exposés étaient des hommes. La majorité des expositions (82%) étaient néanmoins de très faible ou faible intensité et 58% des expositions duraient moins de 2h hebdomadaires (INRS 2005).

Plusieurs études transversales ont démontré le lien entre exposition au Plomb et diminution des paramètres spermatiques, confirmé par les études chez l'animal. Une étude Européenne a évalué autour de 450 µg/l le seuil de plombémie en dessous duquel les effets de l'exposition au Plomb seraient improbables (Joffe et coll. 2003). Au-delà de ce seuil, il existe une relation exposition-réponse entre le seuil d'exposition et le délai à concevoir des salariés. Au niveau des paramètres du sperme, on observe une altération de la morphologie des spermatozoïdes et de l'intégrité de la chromatine de leur noyau. Le Plomb interfère probablement avec la maturation des spermatozoïdes à divers niveaux. Il altérerait la condensation de la chromatine du spermatozoïde, en entrant en compétition avec le Zinc, qui participe à la compaction de l'ADN assurée par les protéines nucléaires Protamines, riches en Cystéine. Cette altération de l'intégrité de la

chromatine serait liée à la diminution de la fécondance du sperme, et causerait des dommages à l'ADN des spermatozoïdes. Le Plomb pourrait aussi induire une peroxydation lipidique dans les glandes annexes des voies séminales, dont le produit, le malondialdéhyde, libéré dans le liquide séminal, induirait une altération du mouvement des spermatozoïdes (Kasperczyk et coll. 2008).

4 Chaleur

Il a été montré dans différentes études que l'exposition professionnelle à une chaleur excessive est liée à un allongement significatif du délai à concevoir des salariés exposés. Plusieurs études ont pu lier la température ambiante du poste de travail et/ou la température scrotale de certains salariés (soudeurs, chauffeurs) à la diminution des paramètres du sperme (Jung et coll. 2007).

Les mécanismes d'action suspectés de la chaleur sur la spermatogenèse sont l'induction d'une apoptose dans les cellules germinales immatures (spermatocytes et spermatides) (Lue et al. 2002), et/ou une atteinte fonctionnelle des cellules de Sertoli, avec une dé-différenciation.

Les effets reprotoxiques des expositions que nous venons d'aborder peuvent avoir un impact sur la fertilité des salariés exposés et nécessitent donc une prévention en particulier chez les hommes en âge de procréer. Cette prévention est d'autant plus importante que certains reprotoxiques présentent également un impact possible sur le développement de la descendance des individus exposés.

5. Toxicité développementale d'origine paternelle

Si les mécanismes d'action des reprotoxiques sur le développement de la descendance des individus exposés ne sont pas toujours connus, un nombre croissant d'études mettent en évidence une toxicité développementale de certains reprotoxiques masculins. Ainsi, une méta-analyse reprenant 52 études sur les grossesses issues de parents exposés aux solvants a récemment montré que l'exposition professionnelle paternelle aux solvants organiques est associée à un risque accru de malformations du système nerveux central, en particulier de défauts du tube neural, comprenant l'anencéphalie (Logman 2005). Une autre étude a suggéré que l'exposition paternelle au plomb dans la phase pré-conceptionnelle est capable d'augmenter le risque de cancer dans la descendance, par toxicité héritée (Feychting 2001).

IV Conclusion : Implications en pratique clinique

Le taux de couples en âge de procréer qui consultent pour un désir de grossesse non satisfait avoisine les 15% dans les pays occidentaux. Il paraît aujourd'hui important de ne pas considérer ces couples comme des individus isolés de leur environnement, mais de

prendre en compte les expositions environnementales et en particulier professionnelles auxquelles ils sont soumis. Dans ce but, la collaboration entre Médecine de la Reproduction et Médecine du Travail est à développer, dans les deux sens : dans un but thérapeutique pour les médecins de la reproduction, soucieux de diminuer les expositions professionnelles potentiellement reprotoxiques de leurs patients infertiles ; dans un but préventif chez les médecins du travail, attentifs à l'avenir reproductif et à la santé de la descendance de leurs patients.

Bibliographie :

- Cicoella A. Glycol ethers reproductive risks. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006 Oct;34(10):955-63.
- de Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, Grillo JM, Guichaoua MR, Botta A, Sari-Minodier I. Use of a Questionnaire to Correlate Self-Reported Occupational Risk Factors and Semen Quality in Clinical Practice. *J Androl.* 2009 Feb 19. sous presse
- Feychting M, Plato N, Nise G, Ahlbom A. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001;109:193–6.
- INRS. Les expositions aux produits CMR. Enquête SUMER 2001-2002, surveillance médicale des risques professionnels. *Doc Méd Trav* n° 104, 4ème trimestre 2005, 471-483.
- INRS. Les ouvriers du BTP. Enquête SUMER 2002-2003. *Doc Méd Trav* n°113, 1^{er} trimestre 2008, 81-89.
- Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med (Lond).* 2006 Dec;56(8):544-53.
- Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. *Andrologia.* 2007 Dec;39(6):203-15.
- Joffe M, Bisanti L, Apostoli P et al. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup Environ Med* 2003;60:752–758.
- Kasperczyk A, Kasperczyk S, Horak S, Ostalowska A, Grucka-Mamczar E, Romuk E, Olejek A, Birkner E. Assessment of semen function and lipid peroxidation among lead exposed men. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2008 May 1;228(3):378-84.
- Logman JF, de Vries LE, Hemels ME, Khattak S, Einarson TR. Paternal organic solvent exposure and adverse pregnancy outcomes: a meta-analysis. *Am J Ind Med.* 2005 Jan;47(1):37-44.
- Lue YH, Lasley BL, Laughlin LS, Swerdloff RS, Hikim AP, Leung A, Overstreet JW, Wang C. Mild testicular hyperthermia induces profound transitional spermatogenic suppression through increased germ cell apoptosis in adult cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Androl.* 2002 Nov-Dec;23(6):799-805.