

**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

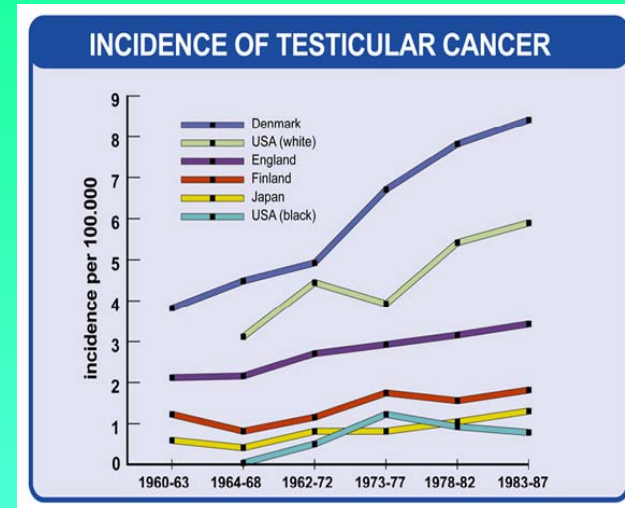
Troubles reproductifs  
chez l'homme/le mâle et  
interactions(complexes)  
avec l'environnement

# Contexte (1)

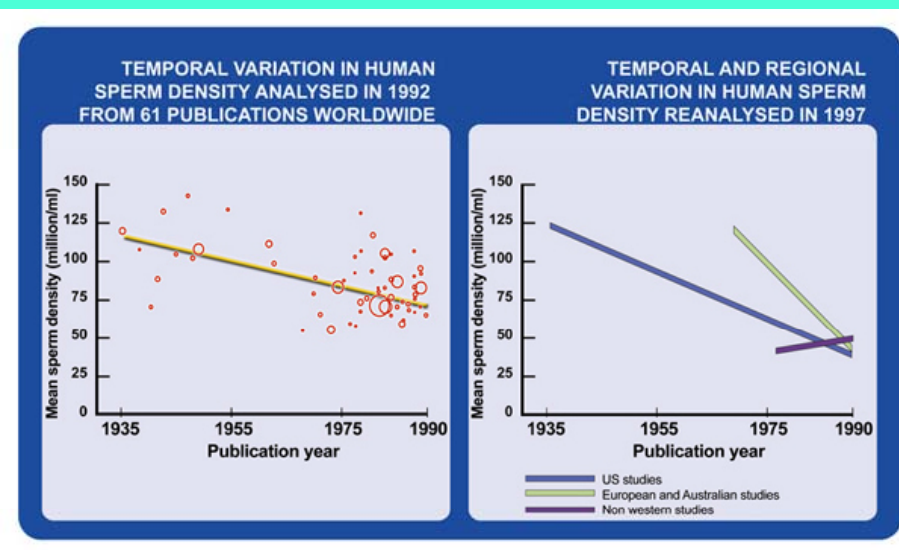
❑ Détérioration croissante de la fonction de reproduction mâle rapportée dans de nombreuses espèces

❑ Chez l'homme :

➤ incidence du cancer du testicule



➤ production spermatique



➤ incidence cryptorchidie ? hypospadias ?

# Contexte (2)

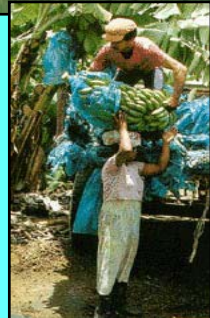
- Très grande vulnérabilité de la fonction de reproduction mâle

## STYLE DE VIE

## EXPOSITION PROFESSIONNELLE



## EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE



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<sup>ème</sup> guerre mondiale

>10 millions de composés connus,

>10<sup>5</sup> 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

Expression des récepteurs (Williams *et al.*, 01)    ↗ apoptose (Sinha *et al.*, 97)

Dérégulation hormonale lors de la différenciation sexuelle et du développement de l'appareil génital (Gray, 98)

Action au niveau central et périphérique  
⇒ puberté précoce ou retardée (Teilmann *et al.*, 02)

Stem cells of sperm production are present and differentiating

↙ (Sharpe, 98)

Altérations de la production de la morphologie et de la mobilité spermatique (Boockfor et Blake, 97)

Sertoli cell multiplication

Sertoli cell differentiation

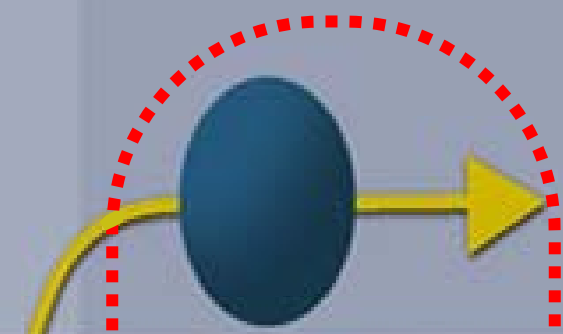
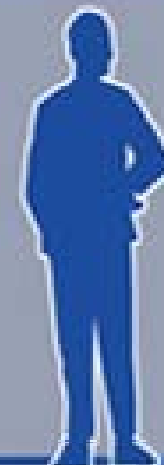
Birth

fetal period

prepubertal period

puberty

adulthood

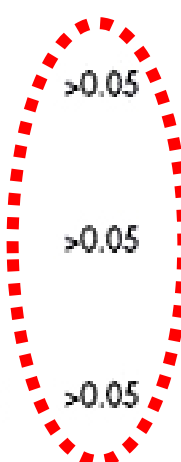


Environnement au travail  
et  
Qualité du sperme

# 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 ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )						p Trend $\ddagger$
	$\leq 10$ n=149	10.1-20 n=57	20.1-30 n=90	30.1-40 n=101	40.1-50 n=63	$\geq 50.1$ n=24	
<b>Volume (ml)</b>							
Adjusted GM (SE)	2.7 (3)	2.6† (3)	2.5† (3)	2.4† (2)	2.6† (3)	2.6† (4)	>0.05
<b>Sperm concentration (<math>\times 10^6/\text{ml}</math>)</b>							
Adjusted GM (SE)	32 (5)	28† (5)	33† (5)	29† (5)	35† (6)	19* (4)	>0.05
<b>Total sperm count (<math>\times 10^8</math>)</b>							
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 ( $\leq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ ); † $p > 0.05$  in an analysis of variance comparing with baseline in group ( $\leq 10 \mu\text{g}/\text{dl}$ ); ‡least square regression of semen characteristics on lead concentration in spermatozoa (continuous variable); covariates with significant ( $p < 0.05$ ) effects in the multiple regression models: genital disorders and shorter period of abstinence were associated with lower sperm concentration.

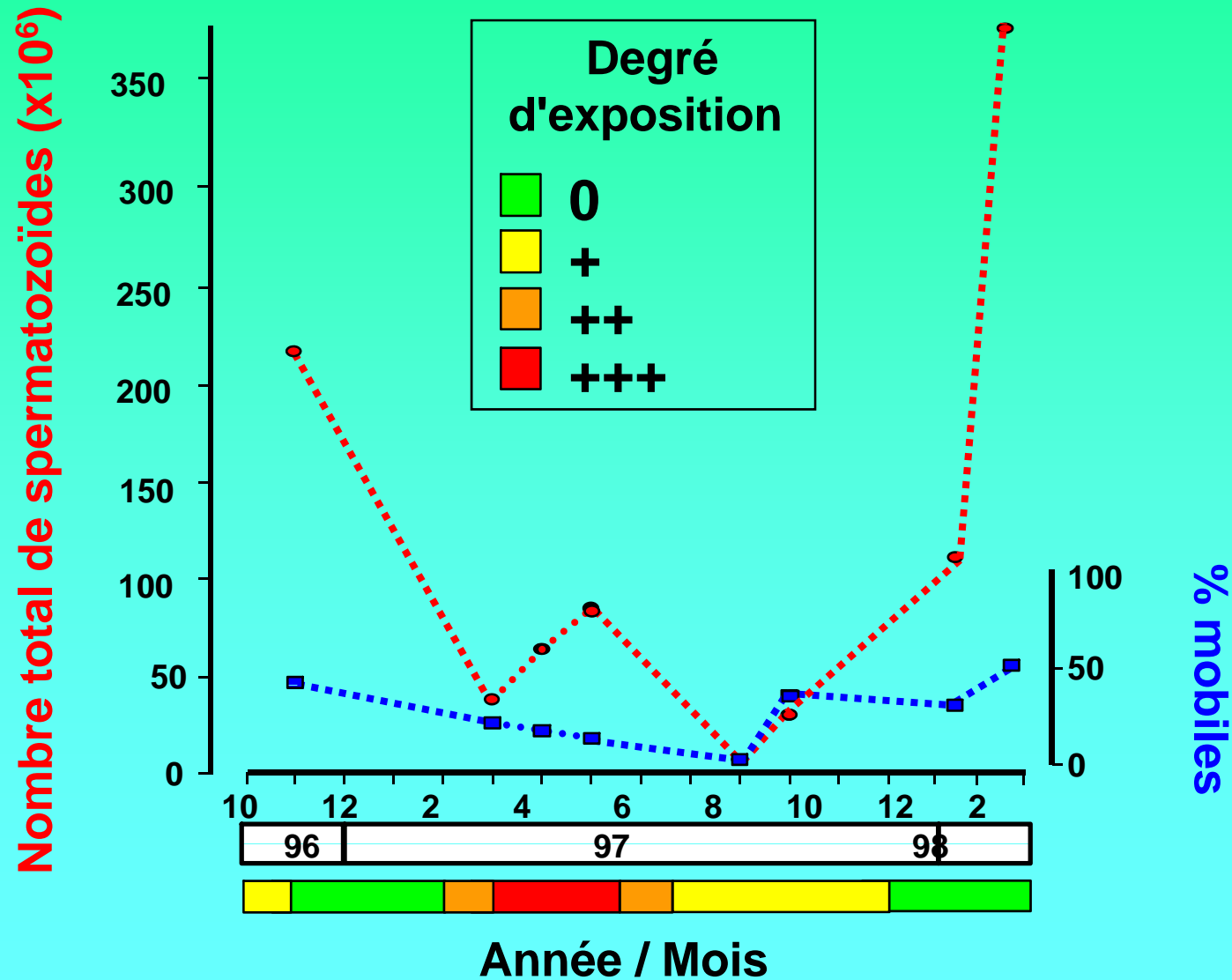
# Exposition professionnelle aux pesticides en Guadeloupe: qualité du sperme et hormones

- 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	EXPOSES	<i>p</i> <sup>1</sup>
	(n=45)	(n=42)	
	<i>m (ET)</i>	<i>m (ET)</i>	
Volume séminal (ml)	3.8 (1.7)	3.4 (1.6)	0.804
Concentration (10 <sup>6</sup> /ml)	90 (81)	70 (60)	<b>0.123</b>
Numération (10 <sup>6</sup> )	308 (237)	231 (230)	<b>0.143</b>
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	<i>m (ET)</i>	<i>m (ET)</i>	<i>p</i> <sup>2</sup>
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

<sup>1</sup> ANOVA, covariables: âge, infections génitales, solvants, tabac. <sup>2</sup> ANOVA, covariables: âge, infections génitales, solvants

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



# Exposition professionnelle aux éthers 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 = 50	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 1.16)	0.97†
<b>FSH (IU/l)</b>	3.9	5.5	-1.6 (-3.3 to 0.01)	<b>0.05†</b>
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, luteinising 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.

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

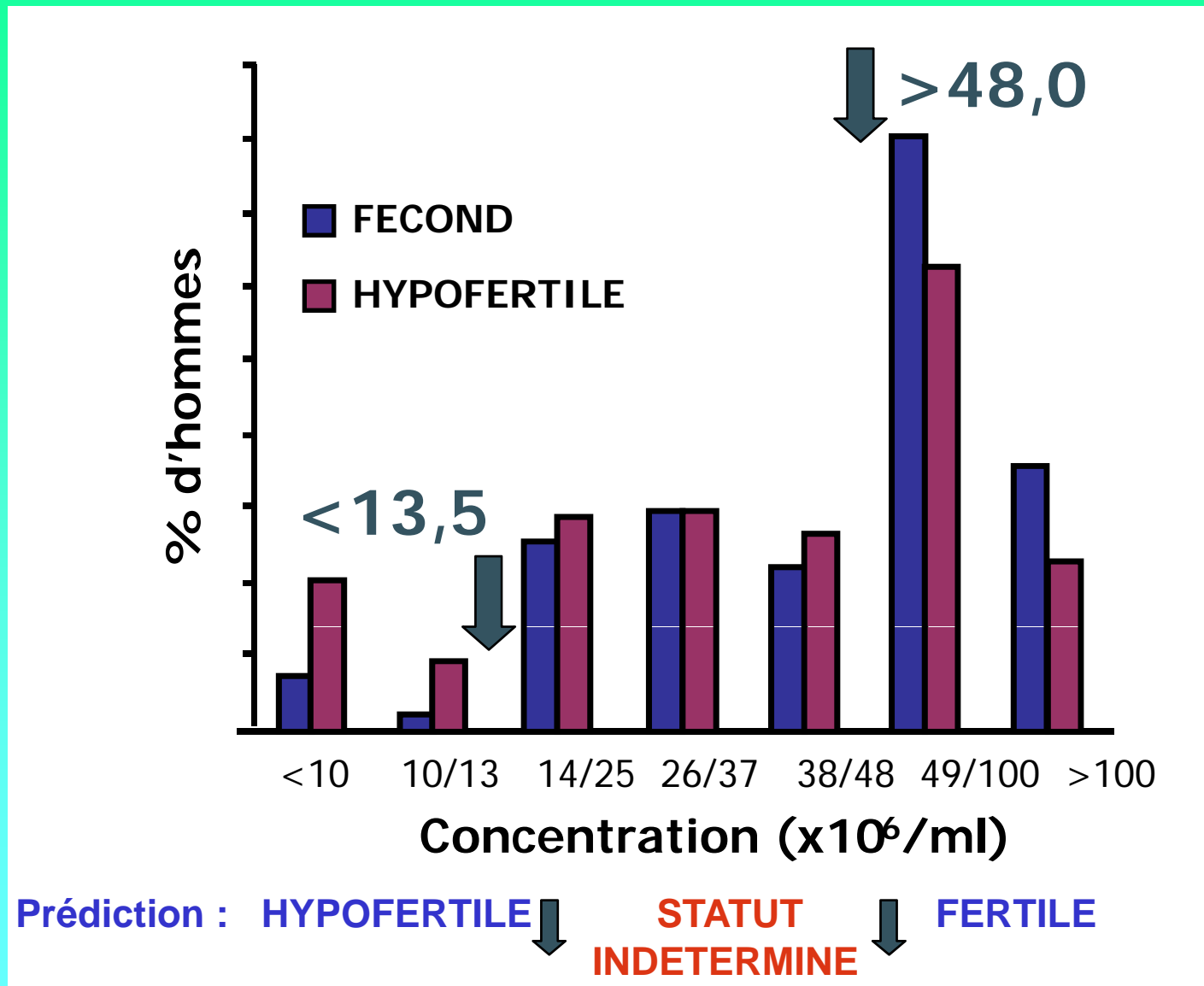
Seuils de référence de l'OMS

	Total (n=402)	Men with altered semen (n=314)	Men with normal semen (n=88)	Univariate analysis <sup>†</sup>	Logistic regression <sup>‡</sup>	
				<i>p</i> value	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted <i>p</i> value
<b>Chemical occupational factors (current or past exposure): n (%)</b>						
<u>Heavy metals</u>	49 (12.2)	46 (14.6)	3 (3.4)	0.006	5.4 (1.6-18.1)	<u>0.007</u>
Pesticides	25 (6.2)	23 (7.3)	2 (2.4)	0.085	3.6 (0.8-15.8)	0.087
<u>Solvents</u>	150 (37.3)	131 (41.7)	19 (21.6)	<0.001	2.5 (1.4-4.4)	<u>0.001</u>
<u>Fumes</u>	136 (33.8)	115 (36.6)	21 (23.9)	0.022	1.9 (1.1-3.4)	<u>0.016</u>
Plastic fumes	9 (2.2)	9 (2.9)	0 (0.0)	*	*	*
Vegetable fumes	10 (2.5)	10 (3.2)	0 (0.0)	*	*	*
<u>Welding fumes**</u>	44 (10.9)	41 (13.1)	3 (3.4)	0.011	4.7 (1.4-15.7)	<u>0.012</u>
Engine fumes	92 (22.9)	75 (24.0)	17 (19.3)	0.323	1.4 (0.7-2.5)	0.304
Metallurgy fumes	8 (2.0)	7 (2.2)	1 (1.1)	*	*	*
<u>PAHs</u>	115 (28.6)	98 (31.2)	17 (19.3)	0.012	1.9 (1.1-3.5)	<u>0.026</u>
<u>Cement</u>	48 (11.9)	43 (13.7)	5 (5.7)	0.040	2.5 (0.95-6.5)	<u>0.065</u>
<b>Physical occupational factors (current exposure): n (%)</b>						
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

Quel impact des expositions  
professionnelles  
sur la fertilité/fécondité?



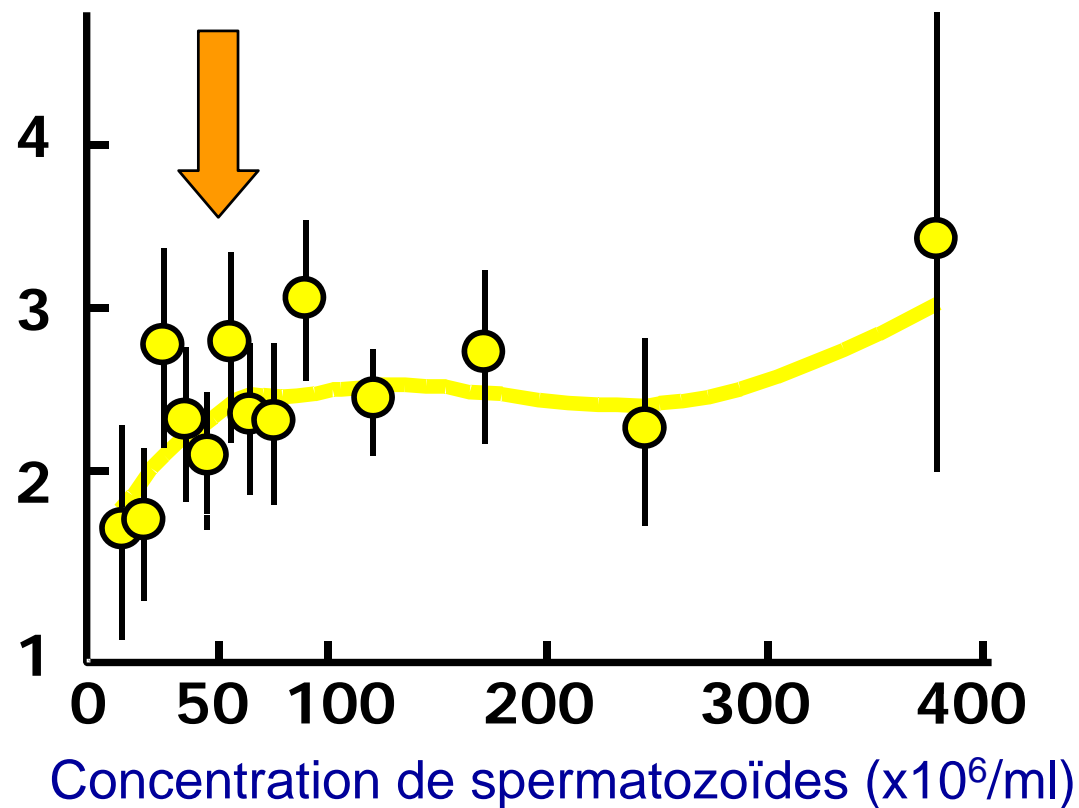
# Qu'est ce qu'une concentration normale ?



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)



**Selon cette étude :  $\geq 50 \times 10^6/\text{ml}$**

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 (↗ filles)
- **Oligozoospermie sévère ou Azoospermie irréversible**
- Baisse de la mobilité
- Modifications hormonales
- Atteintes embryonnaires/foétales? peu de cas étudiés

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

**Santé reproductive du couple** =  $\alpha \text{var1} + \beta \text{var2} + \delta \text{var3} + \gamma \text{var4} + \tau \text{var5} + \dots + \theta \text{var97} (!), \text{etc....}$

*probabilité d'obtenir une grossesse dans le délai le plus court possible*

Varicocèle

Exposition professionnelle soudure  
quel type de soudure?  
quels métaux?  
effet rayonnement?  
durée(s) d'exposition?

Qualité de l'ovulation

Prise d'un médicament potentiellement reprotoxique

Caractéristiques du sperme

Stress chronique

# 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 (46)	35 (64)	14 (69)	32 (71)	17 (62)	25 (58)	12 (51)	178 (59)
3 months	32 (60)	25 (74)	9 (82)	11 (78)	20 (75)	18 (67)	8 (63)	123 (70)
4-6 months	43 (78)	27 (86)	6 (90)	12 (85)	14 (83)	30 (84)	9 (77)	141 (83)
7-9 months	10 (82)	8 (90)	1 (92)	5 (89)	5 (87)	6 (87)	2 (80)	37 (87)
10-12 months	19 (90)	9 (94)	3 (96)	11 (96)	4 (89)	7 (91)	4 (86)	57 (92)
13+ months	23 (100)	15 (100)	3 (100)	7 (100)	18 (100)	17 (100)	9 (100)	92 (100)

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 one category each in models (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.

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

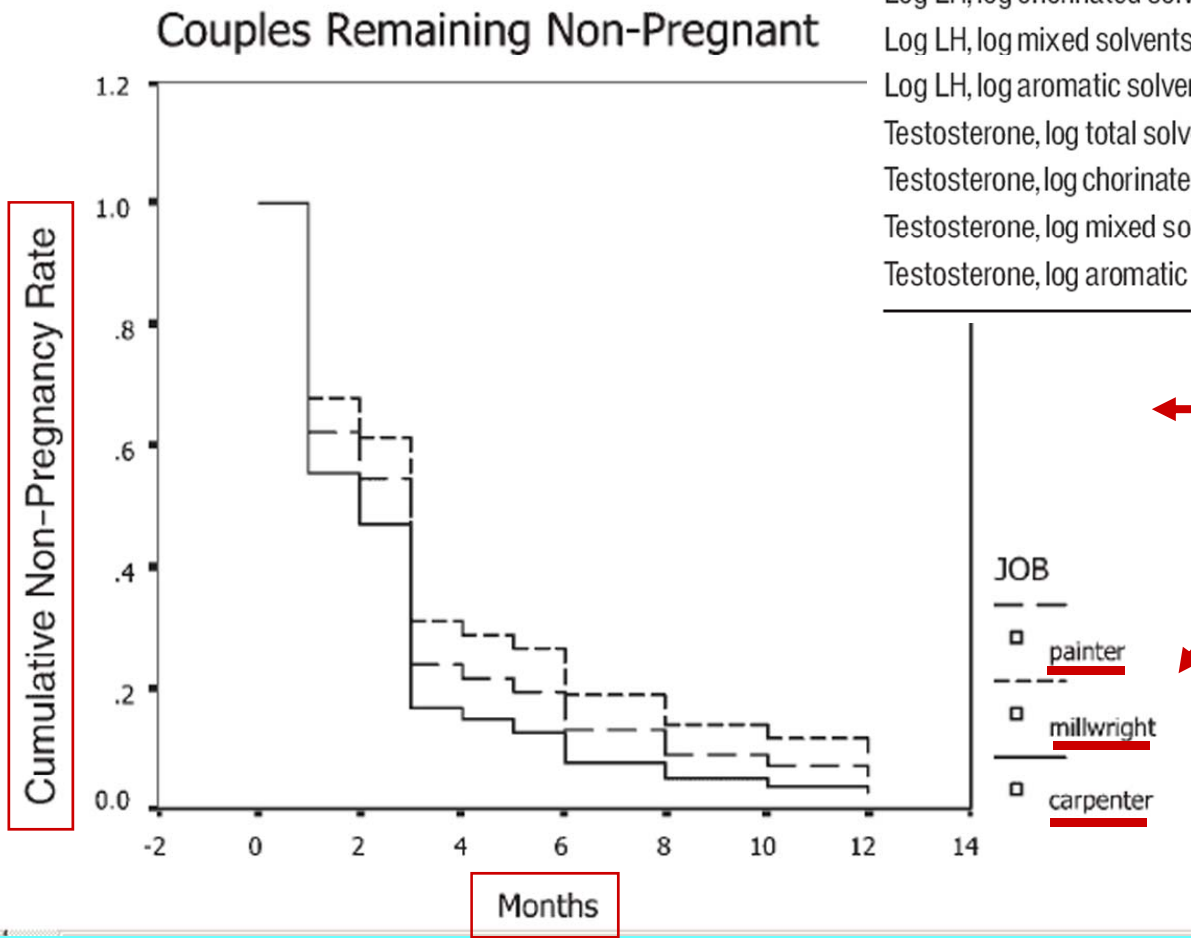
Ulrike Luderer, MD, PhD, MPH,<sup>1\*</sup> Abigail Bushley, PhD,<sup>2,3</sup> Bert D. Stover,<sup>2</sup>  
William J. Bremner, MD, PhD,<sup>4</sup> Elaine M. Faustman, PhD,<sup>2</sup> Timothy K. Takaro, MD, MPH,<sup>2</sup>  
Harvey Checkoway, PhD,<sup>2</sup> and Carl Andrew Brodtkin, MD, MPH<sup>2</sup>

Variable	Carpenter (n = 40)	Millwright (n = 25)	Painter (n = 32)	P-value
	Mean ± SD			
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
BMI <sup>a</sup> (kg/m <sup>2</sup> )	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 E <sup>b</sup>	6.8 ± 10.3	12.0 ± 14.5	<u>21.9 ± 17.1</u>	<0.001
Aromatic solvent E <sup>i</sup>	1.4 ± 4.3	0.7 ± 1.8	<u>8.1 ± 9.1</u>	<0.001
Chlorinated solvent E <sup>i</sup>	1.0 ± 4.3	<u>4.9 ± 8.3</u>	2.2 ± 6.2	0.049
Total solvent E <sup>i</sup>	10.3 ± 13.5	21.1 ± 22.9	<u>42.0 ± 32.2</u>	<0.001
Blood lead (µg/dl)	1.1 ± 1.5	<u>2.3 ± 1.8</u>	1.7 ± 1.2	0.017



- Qualité du sperme non étudiée
- Corrélation positive avec FSH

Model <sup>b</sup> (outcome variable, exposure variable)	$\beta$	95% CI	P-value
Log FSH, log total solvent E.I. <sup>a</sup>	0.07	0.005–0.14	0.035
Log FSH, log chlorinated solvent E.I.	0.11	0.01–0.21	0.029
Log FSH, log mixed solvents <sup>c</sup> E.I.	0.07	–0.002–0.15	0.055
Log FSH, log aromatic solvents E.I.	0.03	–0.07–0.13	0.605
Log LH, log total solvent E.I.	–0.02	–0.07–0.04	0.525
Log LH, log chlorinated solvent E.I.	0.02	–0.07–0.10	0.690
Log LH, log mixed solvents E.I.	–0.02	–0.09–0.04	0.483
Log LH, log aromatic solvents E.I.	–0.08	–0.17–0.001	0.052
Testosterone, log total solvent E.I.	–0.05	–3.41–3.31	0.977
Testosterone, log chlorinated solvent E.I.	–3.12	–8.28–2.04	0.232
Testosterone, log mixed solvents E.I.	–0.38	–4.24–3.47	0.844
Testosterone, log aromatic solvents E.I.	–1.00	–6.06–4.06	0.697



← 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:

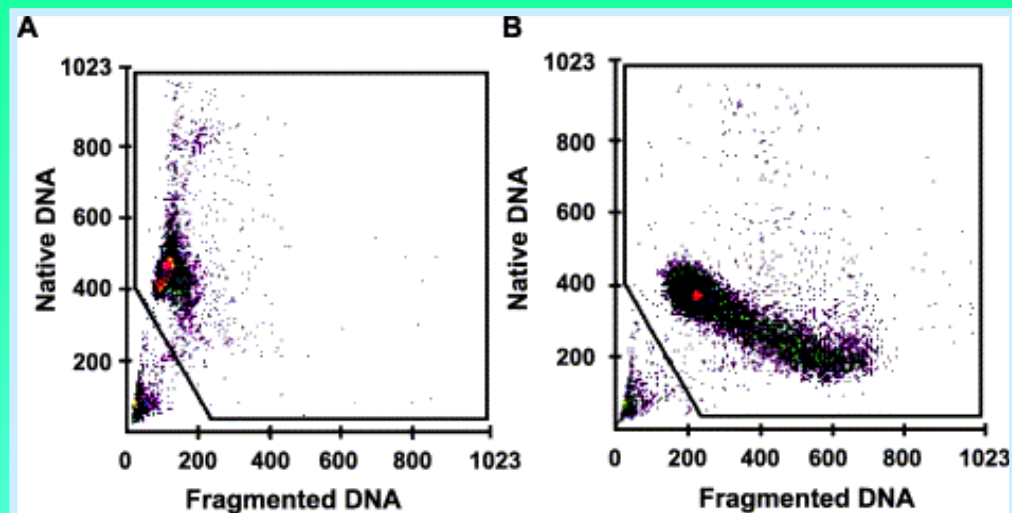
The aim of this study was to explore an association between psychosocial stress in married male workers of a large Korean petrochemical enterprise and TTP

## 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)

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

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

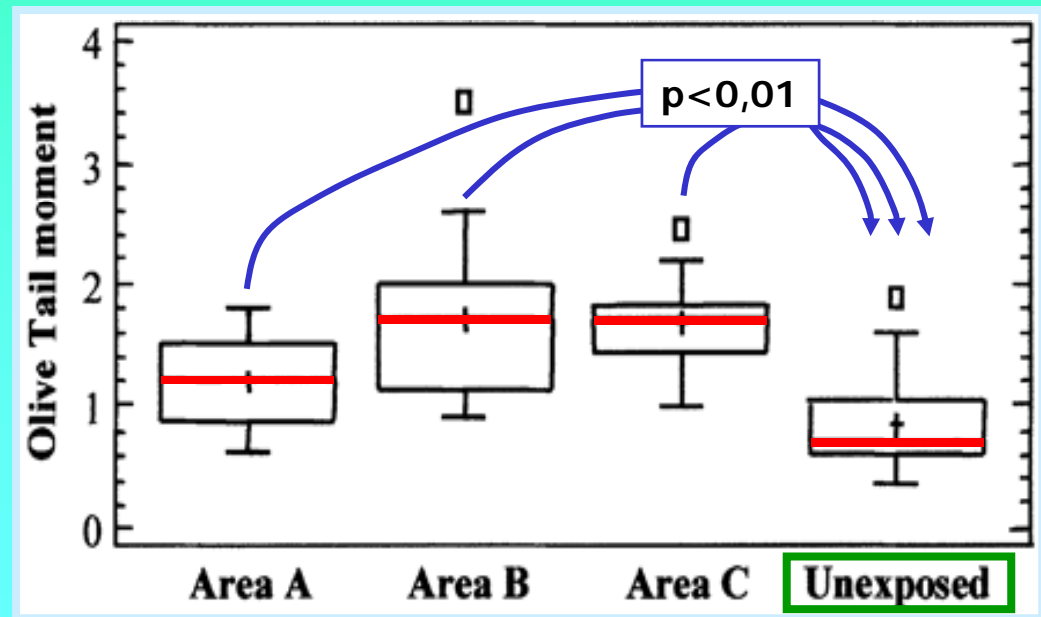
\* *Maraichers mexicains (n=66)*

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

**Exposition  
professionnelle  
de l'homme**

**Facteur de modification de  
la production et de la  
qualité spermatique?**



**Facteur d'une augmentation  
du temps nécessaire  
à concevoir?**



*FC ultra-précoce?*

**Facteur d'altération de  
l'ADN du spermatozoïde?**



*Qualité du conceptus?*

« MALE-MEDIATED DEVELOPMENTAL TOXICITY »

# 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

