

30^{èmes} JOURNÉES NATIONALES **BLOIS**
DE SANTÉ AU TRAVAIL 10-11-12 JUIN
DANS LE BÂTIMENT & LES TRAVAUX PUBLICS **2009**

BTP et risque reprotoxique : état des lieux

Jeanne Perrin^(1,2), Pascale Bizet⁽¹⁾, Marie-Roberte Guichaoua^(1,2),
Jean-Marie Grillo^(1,2), Alain Botta^(2,3), Irène Sari-Minodier^(2,3)

1) Laboratoire de Biologie de la Reproduction. AP-HM – La Conception. **Marseille**

2) Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse Environnementale (EA 1784 – Fédération de Recherche Eccorev 3098). Faculté de Médecine.

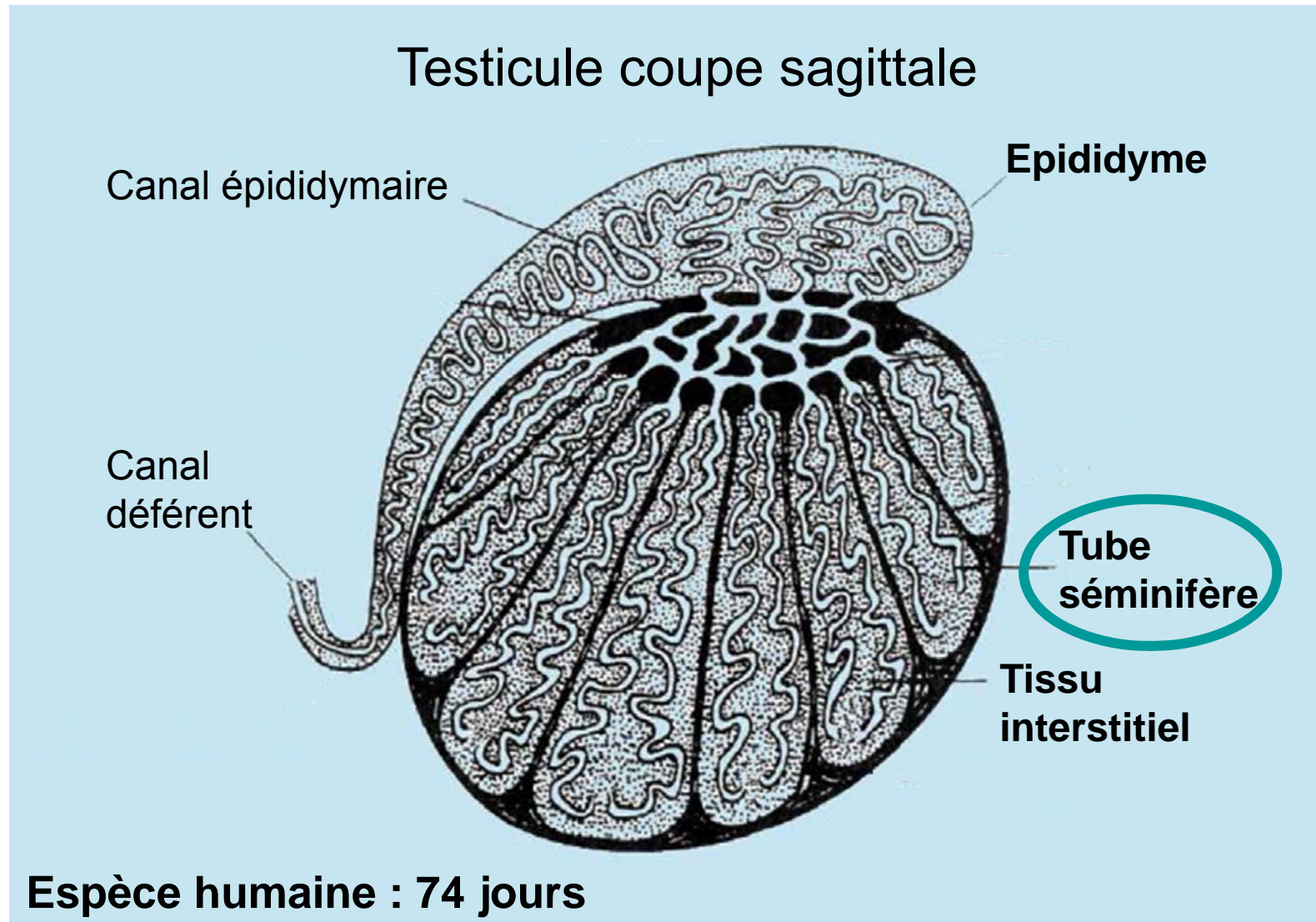
3) Service Hospitalo-Universitaire de Médecine et Santé au Travail. AP-HM et Faculté de Médecine.



Introduction

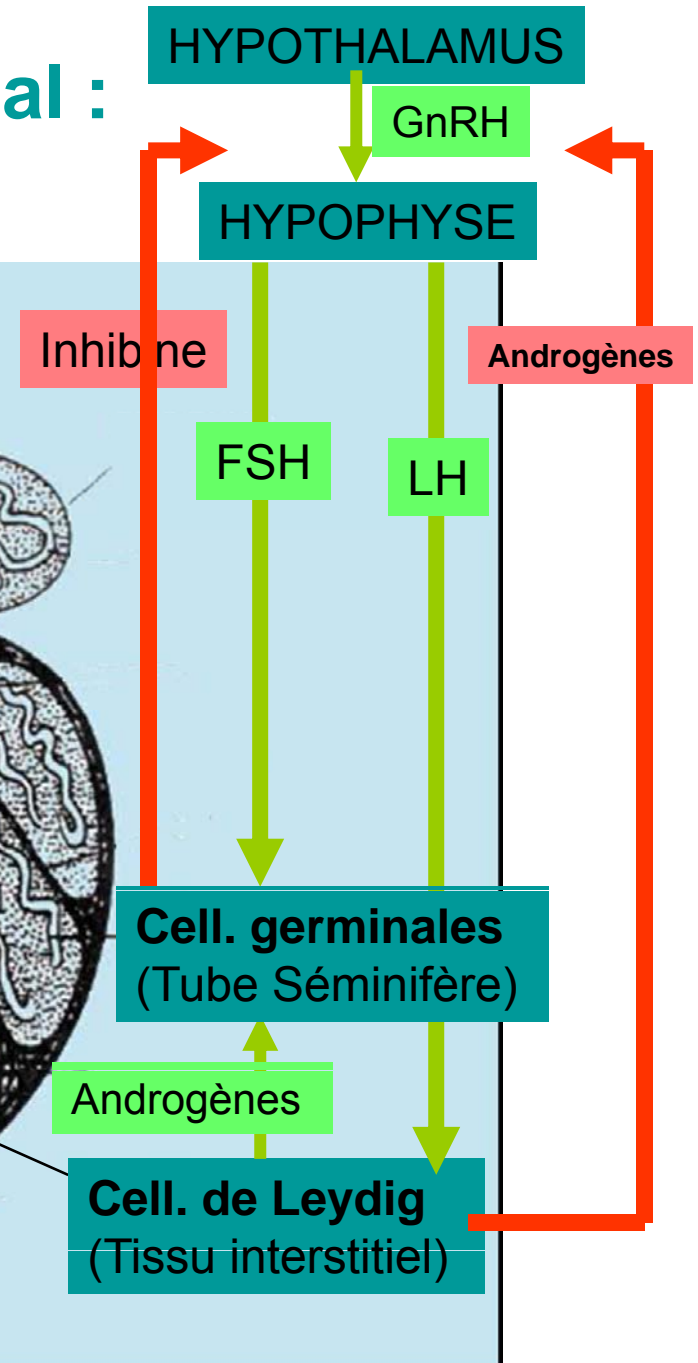
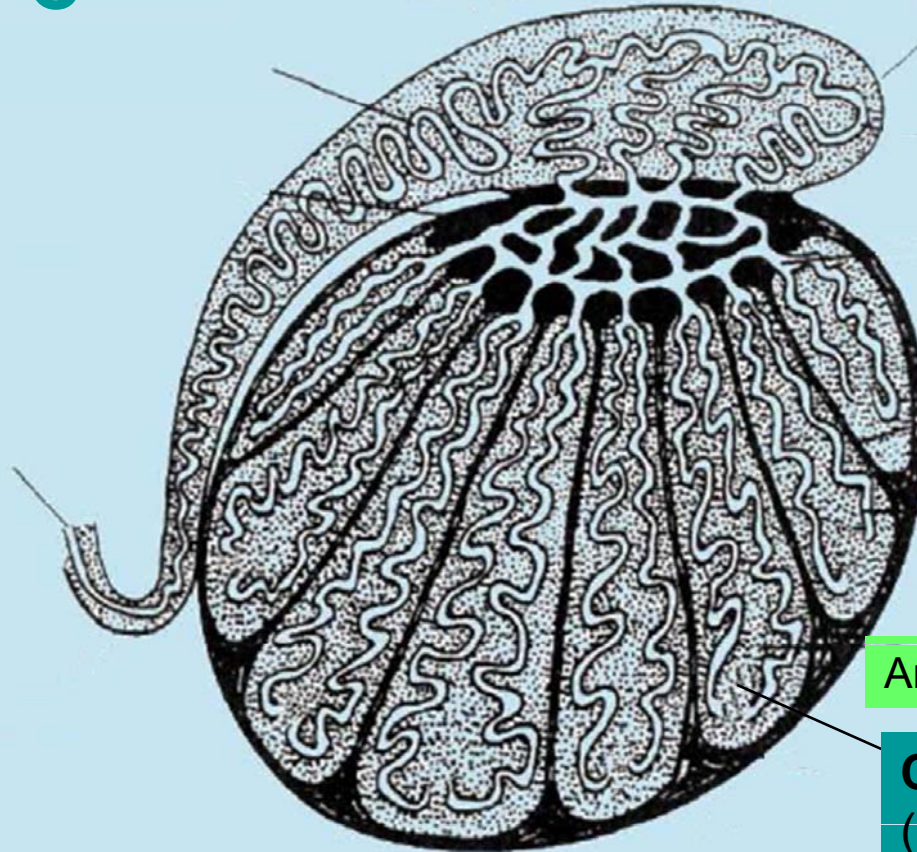
- Déclin paramètres spermatiques → effet des expositions professionnelles ?
 - Expositions prof. ciblées
 - Secteurs d'activité
- reprotoxiques
- SUMER 2003 : ouvriers du BTP
« plus exposés aux reprotoxiques que les autres (3% vs 2%) » (Pb++, ouvriers du second œuvre++)

Spermatogenèse : rappel ...

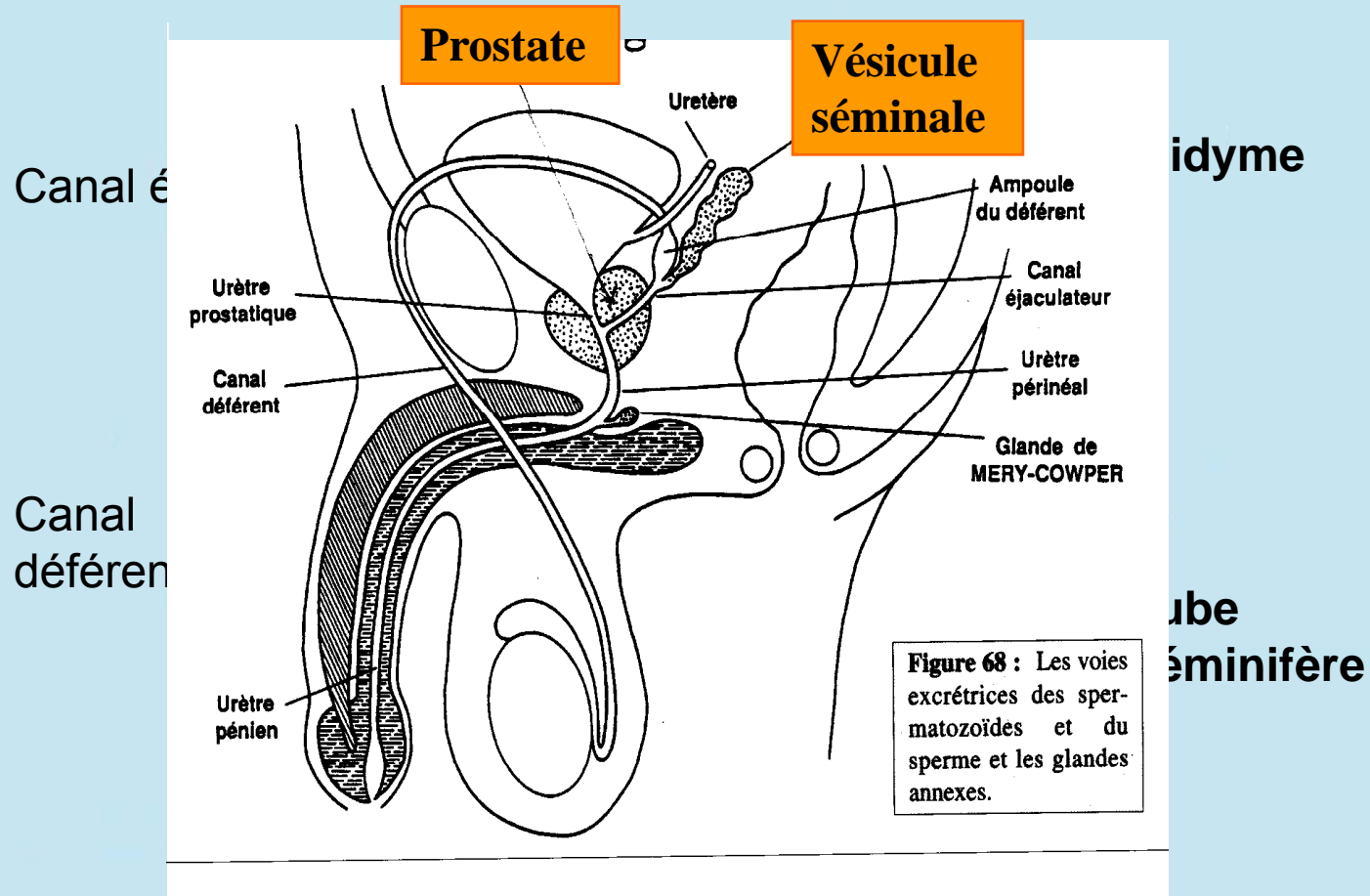


Contrôle hormonal : axe gonadotrope

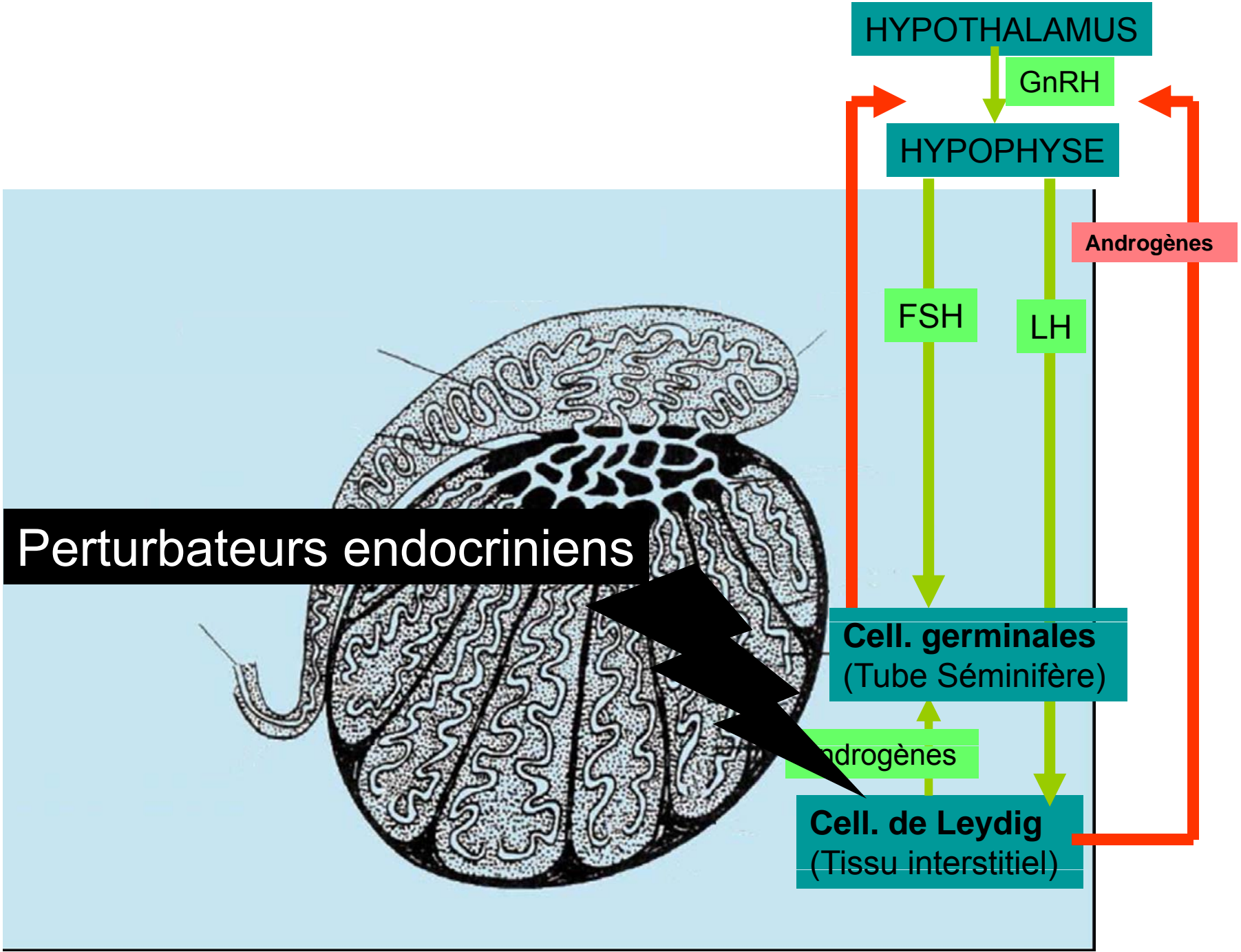
Température :
33 à 35°C



Spermatogenèse : rappel ...

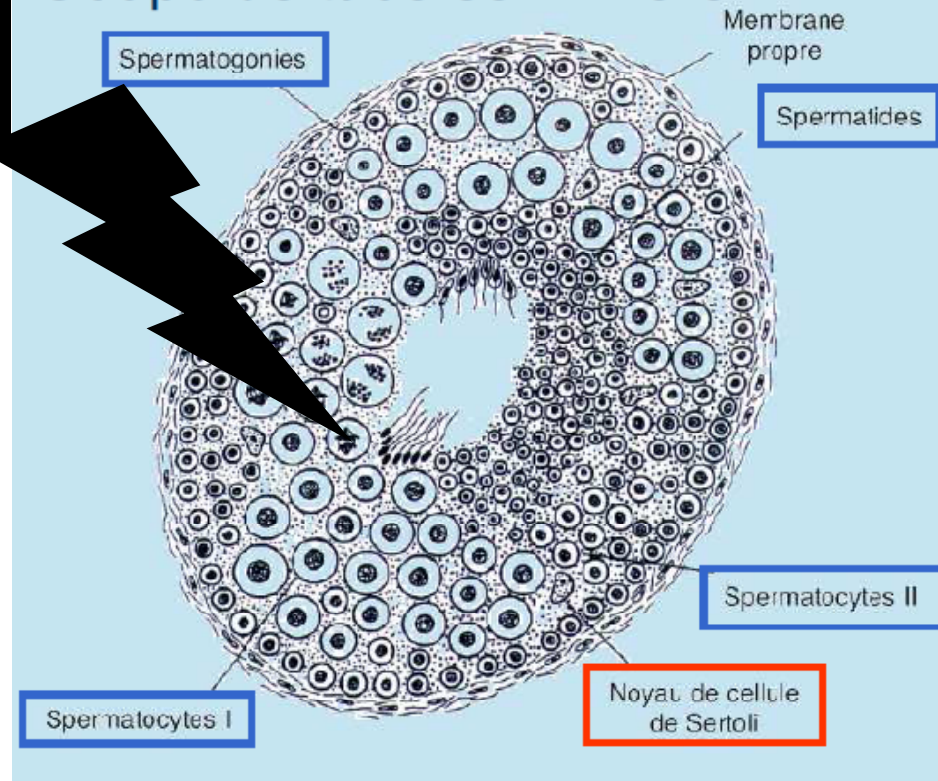


Perturbateurs endocriniens



Altération de la spermatogenèse :

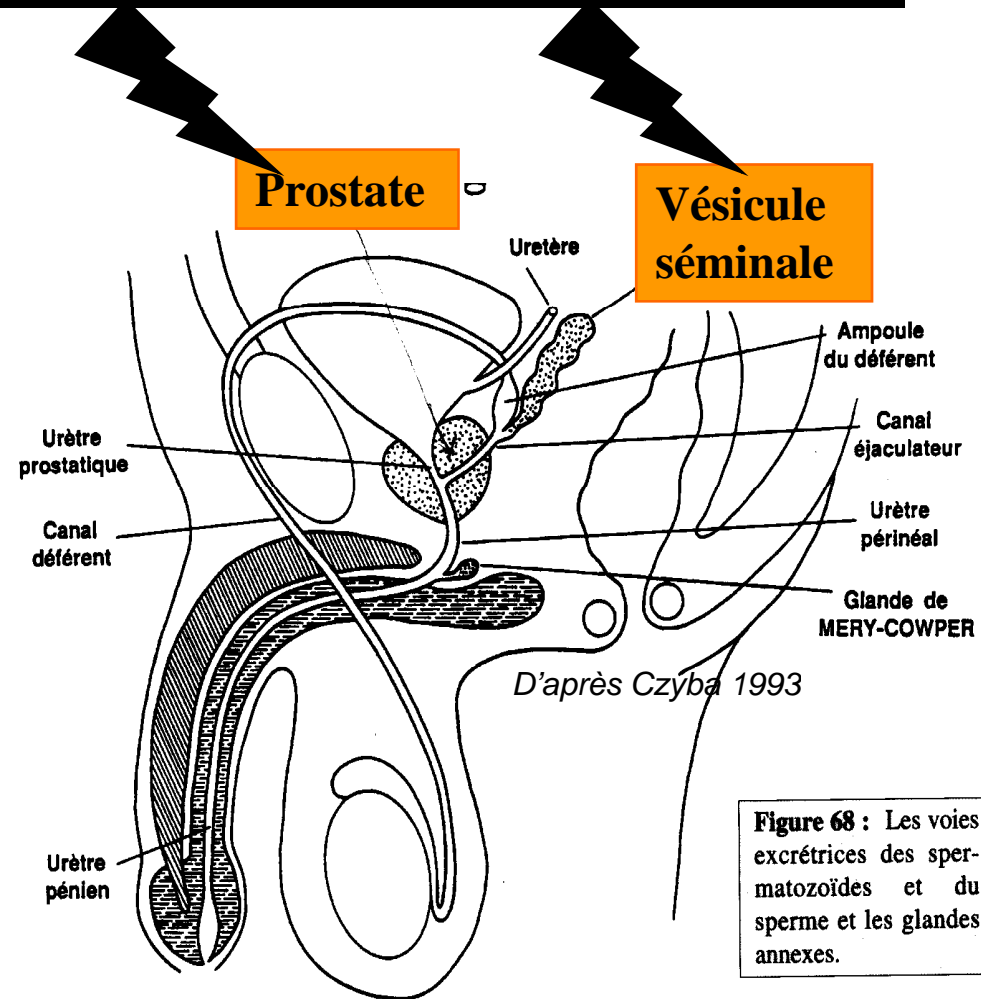
Coupe de tube séminifère



→ Altération des spermatozoïdes :

- Baisse concentration
- Altération morphologie
- Altération stabilité de la chromatine
- Dommages à l'ADN

Toxiques dans le liquide séminal



→ Altération mobilité des spz

- **Reprotoxiques :**
 - Effet transitoire
 - Effet à long terme/permanent

- **Dans le BTP :**
 - Solvants (EG ++)
 - Métaux
 - Chaleur
 - La question du ciment
 - ...

Reprotoxiques et BTP

1. Solvants

- **Ethers de glycol**

Construction : secteur le + exposant = 2.5%
salariés, 69% de ♂ (SUMER 2003)

Infertilité masculine et exposition aux EG

Table 4 Odds ratios from logistic regression analysis for exposures assigned by occupational hygienists to the occupation in the 3 months prior to semen sample

Exposure	n		Unadjusted	Adjusted*
	Cases	Referents	OR (95% CI)	OR (95% CI)
<u>Glycol ethers</u>				
No	653	949	1	1
Low	152	242	0.91 (0.73 to 1.14)	0.93 (0.74 to 1.17)
Moderate	48	41	1.70 (1.11 to 2.61)	1.65 (1.06 to 2.54)
High	21	12	2.54 (1.24 to 5.21)	2.54 (1.23 to 5.27)
All other VOCs				
No	559	821	1	1
Low	211	325	0.95 (0.78 to 1.17)	0.97 (0.79 to 1.19)
Moderate	76	73	1.53 (1.09 to 2.15)	1.55 (1.10 to 2.18)
High	28	25	1.65 (0.95 to 2.85)	1.68 (0.96 to 2.93)
Carbon disulphide				
No	824	1182	1	1
Low	46	60	1.10 (0.74 to 1.63)	1.13 (0.76 to 1.69)
Moderate	3	2	2.15 (0.36 to 12.91)	3.31 † (0.59 to 18.43)
High	1	0	~	
Styrene				
No	786	1133	1	1
Low	71	96	1.07 (0.77 to 1.47)	1.10 (0.79 to 1.52)
Moderate	12	13	1.33 (0.60 to 2.93)	1.43 (0.64 to 3.18)
High	5	2	3.60 (0.70 to 18.62)	3.12 (0.58 to 16.64)

OR, odds ratio; VOC, volatile organic compound.

n = 2118.

*In a multi-level logistic regression model including: surgery to the testes, previous conception, use of alcohol and wearing boxer shorts, clustered within centre.

†“High” combined with “moderate” to eliminate empty cell.

Données humaines : effets des EG sur la reproduction masculine

Activité	Exposition EG	Effets	Références
Fabrication EGME	EGME	↓ poids testiculaire	[16]
Peintres en chantier naval	EGME, EGEE, EGEEA	Oligozoospermie	[18]
Ouvriers fondeurs	EGEE	Oligozoospermie	[17]
Hommes stériles/Hommes non stériles	EGEE/EGEEA (AEA dans urine 39 cas/6 témoins)	↓ Concentration du sperme OR = 3,11 (p= 0,004)	[19]
Industrie des semi-conducteurs	EGME, EGEE, EGEEA	Hypofertilité RR= 1,79 (1,09-2,94)	[20]
Industrie des semi-conducteurs	EGME, EGEE, EGEEA	Hypofertilité RR= 1,7 (0,7-4,3)	[21]
Ouvriers Ville de Paris/RATP	EGEE/EGEEA	↓ Qualité du sperme persistant cinq ans après cessation de l'exposition	[22]

Cicolella A Gynécol Obst Fertil (2006)

Table 2 Numbers of cases and controls with positive identification of EAA or MAA in urine

	Cases (n = 1019)	Controls (n = 475)	OR	p Value
EAA	39	6	3.11	0.004
MAA	1	2	0.23	NS
Total	40	8	2.39	0.013

- Ethers de glycol : mécanismes d'action

Principaux responsables = métabolites

aldéhydes et acides (Foster et coll. *Environ Health Perspect* 1984)

Cibles = cellules germinales immatures

(spermatocytes ++) → interruption

spermatogenèse (revue Cicolella A. *Gynecol Obstet Fertil.* 2006)

Action dose-dépendante (rev Multigner et coll. *Toxicology Letters* 2005)

2. Les métaux

- **Soudure**

Effet néfaste sur
paramètres du
sperme et fertilité :

Beikufner et coll. Dtsch Ges Wesen 1959
Zimmermann H. Berufsdermatosen 1965
Haneke E. Derm Mschr 1973
Rachootin et Olsen J Occup Med 1983
Mortensen JT. Scand J Work Environ Health 1988
Bonde JP. Br J Ind Med 1990

Chrome hexavalent (C2) et Nickel (C3) ? (rev Jensen et coll.
Occup Med 2006)

1998 : étude de cohorte (430 couples) → pas de lien
entre soudure et fertilité (Hjollund et coll. Reprod Toxicol 1998)

2. Les métaux

- **Le Plomb**

Construction = secteur économique le plus exposant = 2% salariés, 85 % de ♂ (SUMER 2003)

82% expositions = très faible/faible intensité

Conséquences reprotoxiques non prises en compte dans les tableaux de MP (INRS 2008).

- Lien entre plombémie et délai à concevoir

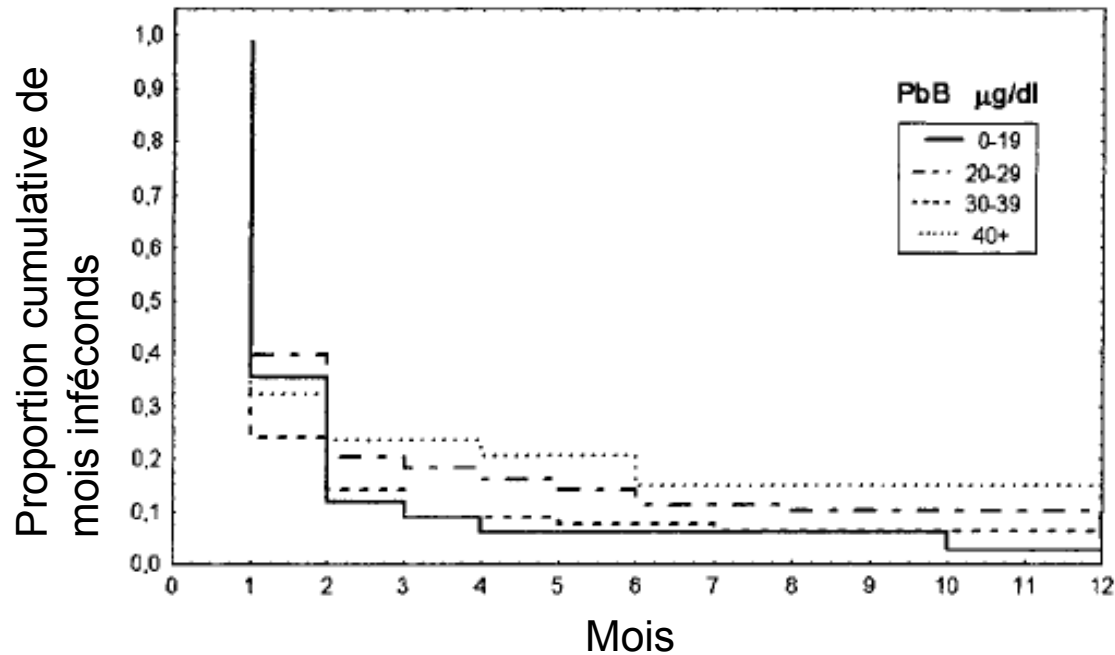


FIGURE 2. Cumulative proportion (Kaplan-Meier) of unfecond months in exposed subjects by exposure level. Chi-square test: 2.30 $P = 0.23$. Apostoli et coll. *Am J Indust Med* 2000

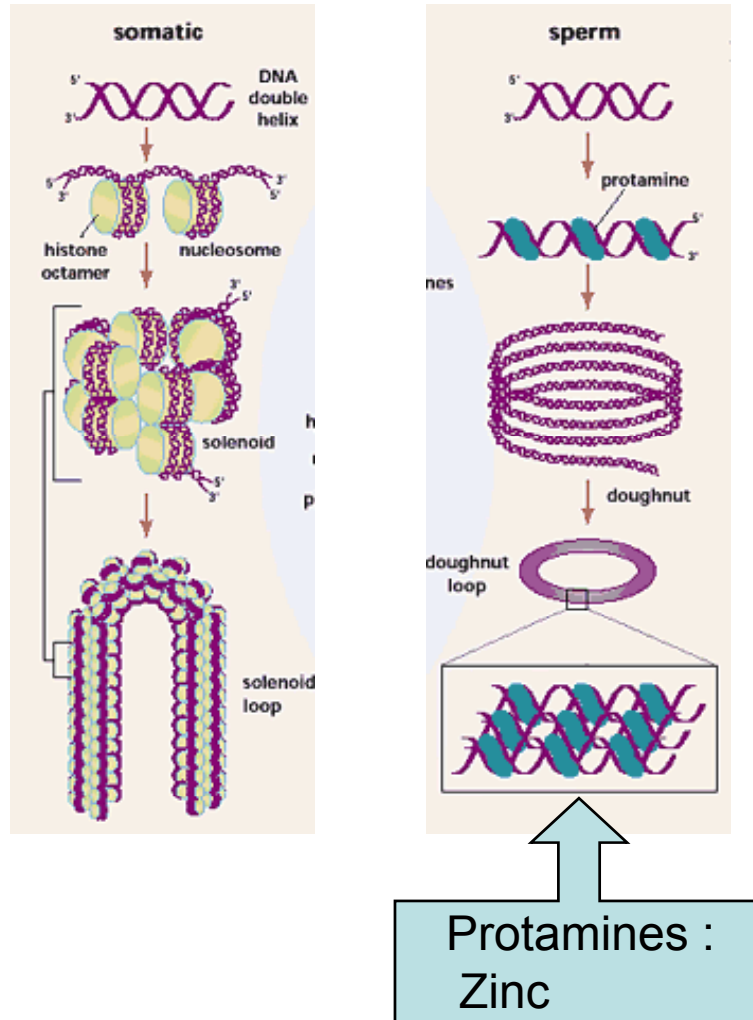
Joffre et coll. 2003 : seuil = 450 µg/l. Au-delà :

- relation exposition-réponse avec le délai à concevoir.

- altération morphologie et chromatine des spz

(Bonde et coll. *OEM* 2002)

- Le Plomb : mécanisme d'action



Compétition avec le Zn → altère la condensation de la chromatine des spz

- Diminution de la fécondance
- Dommages à l'ADN des spz

- Le Plomb : mécanisme d'action

Péroxydation lipidique dans les glandes annexes du tractus séminal

→ malondialdéhyde (liq. séminal)

→ altération du mouvement des spz (*Kasperczyk et coll*

Toxicol Applied Pharmacol 2008)

3. La question du ciment

Influence expo. prof. fact. chimiques sur la qualité du sperme

	Total (n=402)	Men with altered semen (n=314)	Men with normal semen (n=88)	Univariate analysis †	Logistic regression‡	
				<i>p</i> value	Adjusted OR (95% CI)	Adjusted <i>p</i> 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
Metallurgy 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
Cement	48 (11.9)	43 (13.7)	5 (5.7)	0.040	2.5 (0.95-6.5)	0.065

3. Le ciment

- Hypothèses :
 - métaux lourds (teneur variable, composition du ciment complexe)
 - autres reprotoxiques chimiques (solvants, fumées)

4. La chaleur

- **Chaleur** : altération de la spermatogenèse (Mieusset et coll. 1995 ; Wright et coll 1997).

4. La chaleur

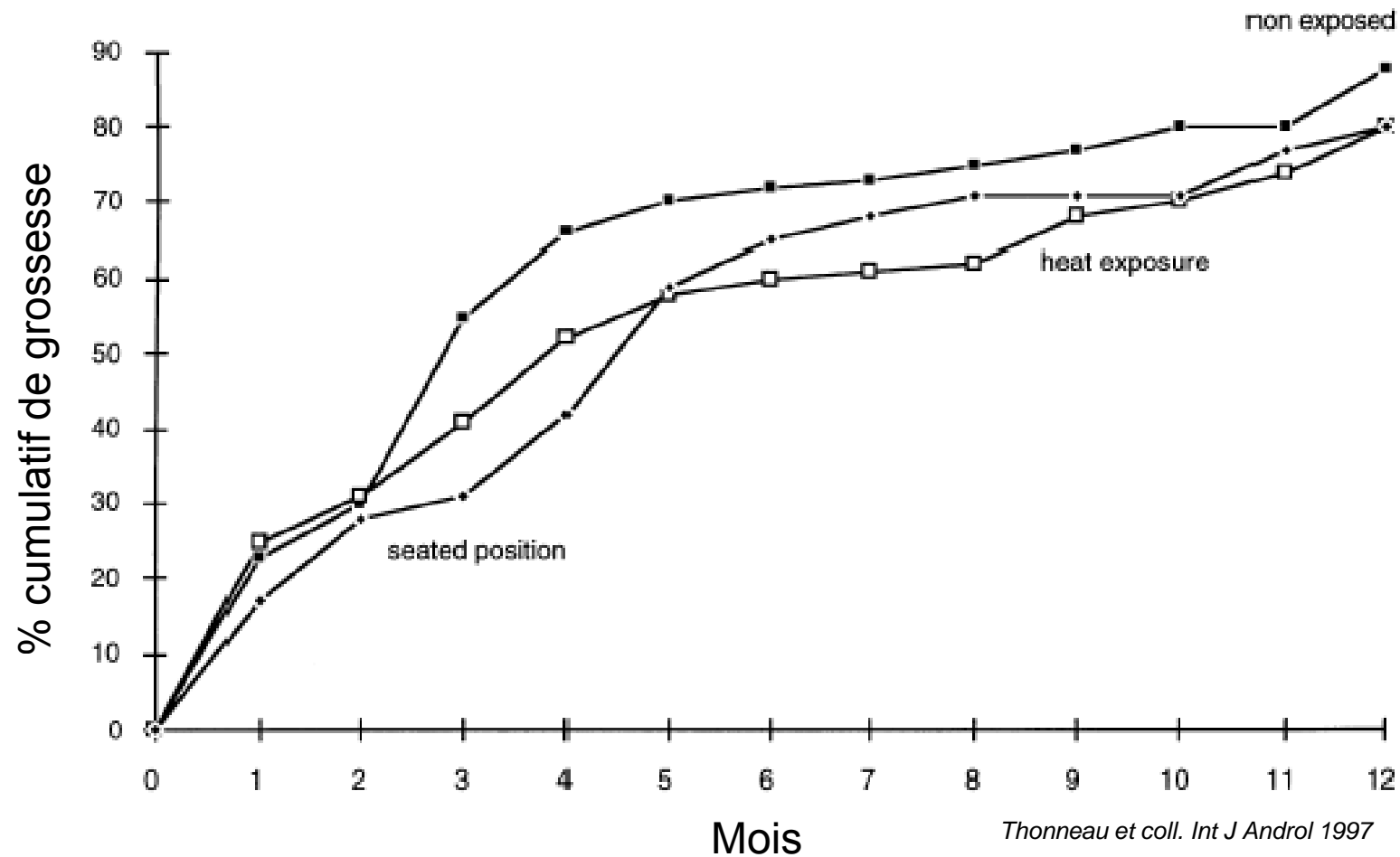


Figure 2. Cumulative conception rate relative to male exposure to heat and the seated position (discrete Cox model; $p = 0.05$ between non-exposed and heat-exposed groups; $p = 0.15$ between non-exposed and seated groups).

4. La chaleur

Mécanismes d'action :

- Induction d'apoptose cellules germinales (pachytènes, spermatides rondes) (*Lue et coll. J Androl 2002*)
- Altération de l'expression d'une RNA-binding Protein inductible par le froid (*Nishiyama et coll. Am J Pathol 1998*)
- Altération fonctionnelle cellules de Sertoli (*Zhang et coll. 2006; Liu 2005*)

Toxicité développementale d'origine paternelle

- Logman 2005 : exposition **paternelle** aux **solvants** organiques associée à un risque accru de **malformations du tube neural** dans la descendance
- Feychting 2001 : exposition **paternelle** au **Pb** pdt phase pré-conceptionnelle augmente le risque de **cancer** dans la descendance

Logman et coll. Am J Ind Med. 2005

Feychting et coll. Environ Health Perspect 2001

Conclusion

- **Implications en pratique clinique :**
 - 15% des couples consultent pour infertilité
→ interrogatoire !
 - Amélioration possible après arrêt de l'exposition / prévention
 - Collaboration médecine du travail ↔ médecine de la reproduction