

Impact de l'environnement professionnel dans l'infertilité masculine :

mise en place d'une méthodologie d'investigation

Dr. G. de FLEURIAN

Journées de la Société de Médecine du Travail PACA

27 Mars 2007

■ Dans les pays industrialisés:

- ▶ ↘ paramètres spermatiques depuis 50 ans (Carlsen *et al*, 1992)
- ▶ 15 % des couples infertiles (Thonneau *et al*, 1991)
- ▶ ↗ molécules reprotoxiques
- ▶ ↗ cancers testiculaires (Giwerman *et al*, 1993)

■ CMR : classification UE pour les toxiques pour la reproduction

- ▶ 209 substances **classées et étiquetées** reprotoxiques (*données 2006*)
 - fertilité et/ou développement
- ▶ **95% des nouvelles substances** mises sur le marché ne sont pas testées pour la reprotoxicité, donc pas étiquetées (*INRS 2006*)
- ▶ **REACH ?**

Étude

Impact de l'environnement professionnel dans l'infertilité masculine : mise en place d'une méthodologie d'investigation

G. de Fleurian, J. Perrin, A. Lanteaume, V. Achard,
J-M. Grillo, M-R. Guichaoua, A. Botta, I. Sari-Minodier

- Service hospitalo-universitaire de Médecine et Santé au Travail – Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse environnementale (EA 1784 – IFR PMSE 112)
- Laboratoire de Biologie de la Reproduction – Laboratoire de Spermiologie

CHU Marseille

Rechercher d'éventuelles **relations** entre :

- les conditions de travail + expositions **professionnelles et environnementales** à des toxiques avérés ou potentiels
- les paramètres du **spermogramme** (OMS, 1999) :
 - ▶ concentration ($N \geq 40$ M/ éjaculat) → **oligospermie**
 - ▶ mobilité ($N \geq 50\%$ progressifs) → **asthénospermie**
 - ▶ morphologie ($N \geq 30\%$ formes typiques) → **tératospermie**

Population et Méthode (1)

- Ouverture d'un **poste d'Interne en Médecine du Travail au Laboratoire de Biologie de la Reproduction** du CHU - La Conception, Marseille.

 - **Période d'étude :**
 - ▶ novembre 2004 à novembre 2005

 - **Population d'étude : critères d'inclusion**
 - ▶ 18 à 55 ans
 - ▶ adressés pour **bilan d'infertilité de couple**
 - ▶ Exclusion : pas de consentement, pas de maîtrise de la langue, cause d'infertilité diagnostiquée, pas de recueil
- ⇒ **340 hommes**

Population et Méthode (2)

- **Étude « cas témoins »**
 - ▶ Classes de spermogramme

2 classes	3 classes	concentration	mobilité	morphologie
<i>Normal</i> « Témoins » 69 patients	<i>Normal</i>	≥ 40 M/ej	et Progressifs ≥ 50%	et ≥ 30%
<i>Altéré</i> « Cas » 271 patients	<i>Altération modérée</i> 186 patients	Les autres		
	<i>Altération sévère</i> 85 patients	< 10 M/ej	ou Progressifs < 10%	ou < 10%

Population et Méthode (3)

- Entretien dirigé
- 20 minutes pendant l'activité habituelle du service
- réalisé avant le spermogramme
- entretien réalisé en aveugle

- **Questionnaire spécifique**
 - ▶ Expositions professionnelles
 - ▶ Environnement et habitudes de vie
 - ▶ Antécédents personnels : les facteurs confondants

Expositions professionnelles

2 versants

- **Parcours professionnel : curriculum laboris** (+ nb d'années)
- Questions orientées en fonction des **activités professionnelles réelles** pour mettre en évidence une exposition à des **facteurs** :
 - ▶ **CHIMIQUES actuelles et passées** : métaux, pesticides, solvants, colorants industriels, gaz et fumées, ciment, hydrocarbures aromatiques polycycliques (+ fréquence + nb d'années)
 - ▶ **PHYSIQUES actuelles** : rayonnements ionisants, radiations électromagnétiques, vibrations des membres supérieurs et à corps entier, chaleur ambiante, posture assise > 20h/semaine.

Environnement et habitudes de vie (1)

■ Pollution atmosphérique

- ▶ Questions sur la proximité (actuelle ou passée) d'**activités polluantes** par rapport au lieu d'habitation ou de travail des patients
 - incinérateur
 - usine polluante
 - site pétrochimique
 - culture agricole
 - aéroport

Environnement et habitudes de vie (2)

■ Conduites addictives

- ▶ **Tabagisme** actuel (non, < 20 cig/j, ≥ 20 cig/j)
- ▶ Consommation actuelle d'**alcool** (non, < 20 g/j, ≥ 20 g/j)
- ▶ Consommation actuelle de **cannabis** (non/occasionnel, régulier)

■ Exposition à la **chaleur** (bains chauds/sauna ≥ 2/semaine, vêtements serrés)

■ **Téléphone portable** dans la poche avant de pantalon

Antécédents personnels : facteurs confondants

- **Testiculaires**
 - ▶ cryptorchidie, varicocèle, torsion testiculaire, orchite (oreillons++), épididymite
- **Infectieux** non testiculaires
- **Traitements** pouvant altérer la spermatogenèse
 - ▶ Antibiotiques, neuroleptiques, acide rétinoïque (Roaccutane[®])...
 - ▶ Diéthylstilbestrol (Distilbène[®]) maternel
- **Fièvre** $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ dans les 3 derniers mois

Résultats : description de la population

■ 340 patients

- ▶ 271 (80 %) : spermogramme altéré = « cas »
 - 186 (55 %) : modéré
 - 85 (25 %) : sévère
- ▶ 69 (20 %) : spermogramme normal = « témoins »

■ Age : 35,7 vs 34,7 ans

■ Secteurs professionnels

- ▶ Différence non significative entre « cas » et « témoins »

<i>actuel</i>	Total (%)	<i>Cas (%)</i>	<i>Témoins (%)</i>
bureau	14,4	14,4	14,5
transport	13,5	14,4	10,1
BTP	11,2	11,1	11,6
militaire / sécurité	7,6	7,4	8,7
réparation / maintenance	6,8	7,4	4,3
commerce	6,2	5,5	8,7
agriculture	5,3	5,9	2,9
autres	34	-	-

Résultats : analyse statistique (1)

Distribution des facteurs professionnels et environnementaux

- Facteurs pour lesquels les « cas » sont **significativement** ($p < 0,05$) plus exposés que les « témoins » : Chi2

	solvants	ciment	gaz et fumées	chaleur	cannabis		colorants	HAP
p =	0,028	0,022	0,036	0,044	0,032		0,003	0,04
SMO normal n=69	20 (29%) <u> </u>	4 (6%)	19 (27%)	2 (3%)	5 (7%)	SMO normal n=69	6 (9%)	16 (23%)
altéré n=271	118 (43%) <u> </u>	45 (16%)	112 (41%)	29 (11%)	48 (14%)	a.modéré n=186	22 (12%)	48 (26%)
						a. sévère n=85	22 (26%)	34 (40%)
<i>patients</i> n=340	138 (41%)	49 (14%)	131 (39%)	31 (9%)	53 (16%)		50 (15%)	78 (29%)

Résultats : analyse statistique (2)

Analyse multivariée par régression logistique

- **Ciment** : OR = 5,2 (IC 95% 1,2 – 10,3 ; $p=0,022$)
- **Cannabis** : OR = 4 (IC 95% 1,02 – 7,1 ; $p=0,047$)
- **Pollution atmosphérique actuelle ou antérieure** : OR = 3,8 (IC 95% 0,993 – 3,4 ; $p=0,052$)
- **Antécédents testiculaires** : OR = 3,9 (IC 95% 1,004 – 4,2 ; $p=0,049$)

Résultats : analyse statistique (3)

Comparaisons de moyenne (1)

- Facteurs pour lesquels les paramètres du sperme chez les « exposés » sont **significativement** ($p < 0,05$) plus altérés que chez les « non exposés »

F. prof. chimiques	Résultats de l'étude	Réf. bibliographiques
Solvants	↘ progressifs ↘ formes typiques	Eskenazi <i>et al</i> , 1991 Chia <i>et al</i> , 1996
Colorants industriels	↘ progressifs rapides ↘ formes typiques	Abdel Aziz <i>et al</i> , 1997
Ciment	↘ progressifs rapides ↘ formes typiques	-
Gaz et fumées	↘ formes typiques	-
HAP	↘ concentration ↗ nombre total d'anomalies ↗ anomalies de l'acrosome	Gaspari <i>et al</i> , 2002

Résultats : analyse statistique (4)

Comparaisons de moyenne (2)

- Facteurs pour lesquels les paramètres du sperme chez les « exposés » sont **significativement** ($p < 0,05$) plus altérés que chez les « non exposés »

F. prof. physiques	Résultats de l'étude	Réf. bibliographiques
Chaleur ambiante	↘ progressifs rapides ↗ nombre total d'anomalies	Figa Talamanca <i>et al</i> , 1992 Hjollund <i>et al</i> , 2002
F. environn.		
Cannabis	↘ concentration ↘ formes typiques ↗ anomalies de l'acrosome	Hembree <i>et al</i> , 1978 Whan LB <i>et al</i> , 2006

- **Lien significatif** entre l'altération des paramètres du sperme et l'exposition à certains toxiques.
- **Outil adapté** à ce type d'approche
- Importance de la **collaboration** médecine du travail / médecine de la reproduction
- **Perspectives :**
 - ▶ **Généralisation** de la démarche à toutes les consultations en biologie de la reproduction
 - ▶ Reconvocation des patients ayant un spermogramme altéré pour **approfondissement de l'enquête toxicologique** +/- contact avec leur médecin du travail
 - ▶ Mise en œuvre de **biomarqueurs**