

27 mars 2007

# Infertilité masculine et exposition professionnelle



Dr Jeanne Perrin



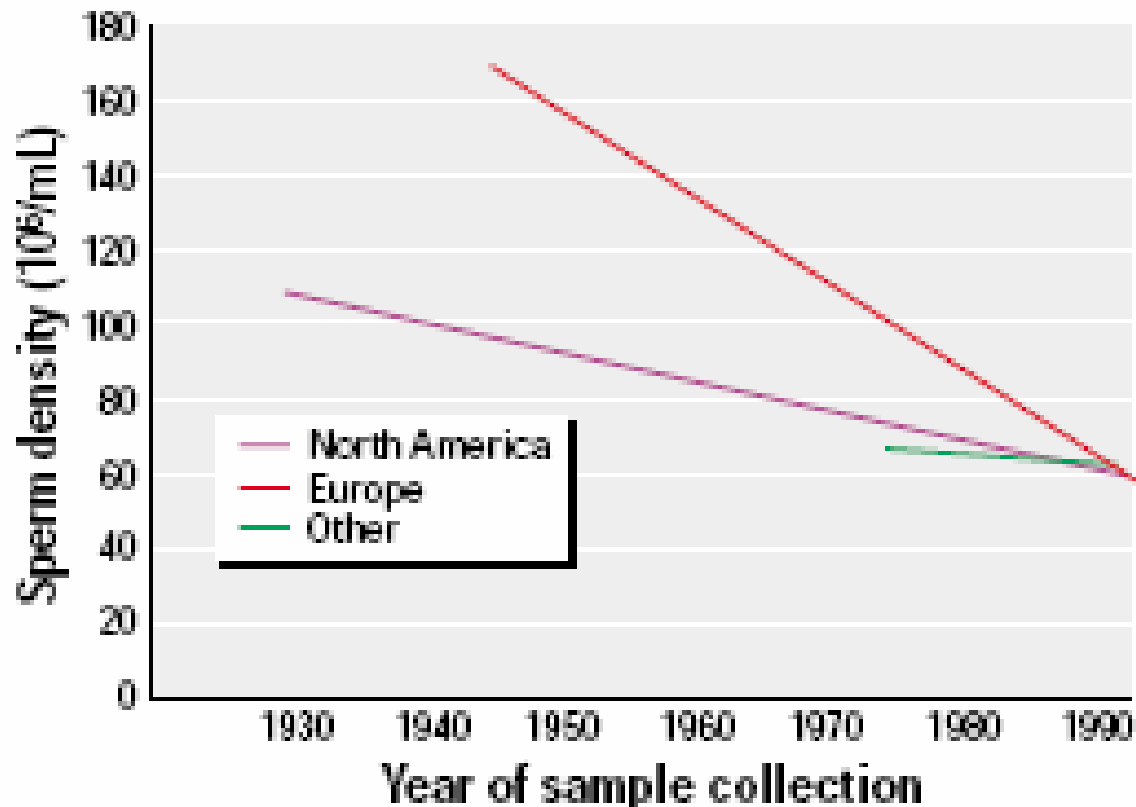
Laboratoire de Biologie de la Reproduction, AP-HM La Conception  
Laboratoire de Biogénotoxicologie et Mutagenèse environnementale,  
Faculté de Médecine de Marseille

# Introduction

- **L'infertilité : 15% des couples** (Bonde et al. 1999, Bruckert et al. 1991)
  - 20-30 % : origine masculine
  - 30-40 % : origine féminine
  - 20 % : origine mixte
  - 15 % : origine inexpliquée  
(WHO 1987 ; Wasser et al. 1993)

# Introduction

- **Détérioration des paramètres spermatiques**  
(Carlsen *et al.* 1992; Jorgensen *et al.* 2001)



Swan *et al.* Environ. Health Perspect. 2000

# Introduction

- Recherche sur effets de l'environnement sur la reproduction :
  - Influence des expositions in utero/néonatale sur la santé reproductive.
  - Influence des expositions à l'âge adulte sur la fertilité et le développement.

# Les principaux reprotoxiques professionnels

- **Facteurs physiques**
  - Chaleur
  - Radiations ionisantes
- **Facteurs chimiques**
  - Composés (CM)R Catégories 1, 2, 3

# Reprotoxiques chimiques

- **Le plomb (R1)**
- Taux plasmatique corrélé à :
  - baisse des hormones sexuelles (Gustafson et al. 1989)
  - baisse des paramètres spermatiques (Gennart et al. 1992, Chowdhury et al. 1993, Bonde et al. 2002).
  - augm. délai à concevoir (Apostoli et al. 2000, Sallmen et al. 2001, Bonde et al. 2003, Jofe et al. 2003)
  - baisse taux de fécondité (Coste et al. 1991, Bonde et al. 1997)

Taux plasmatique  $> 45 \mu\text{g/dl}$  :  
altération sperme et fertilité

# Reprotoxiques chimiques

- **Le plomb** : mécanisme d'action

Études chez l'animal (Rat) :

– in vivo :

- anomalies nucléaires Spermatides et Sertoli
- ↘ Testostérone

– in vitro : disjonction Sertoli-germinales

# Reprotoxiques chimiques

- **Le DiBromoChloroPropane (R1)**
- Altère irréversiblement la spermiogenèse chez l'Homme (Whorton et al. 1977, Lahdetie et al. 1995) : azoospermie.
- Fabrication interrompue fin 70' mais utilisation des stocks....



# Reprotoxiques chimiques

- **Le DiBromoChloroPropane** : mécanisme d'action

Etudes chez l'animal (Rat in vivo) :

- **1-Bromopropane** altère la spermiation, nombreuses anomalies morphologiques des spermatozoides + hypotrophie glandes accessoires
- **2-Bromopropane** affecte les spermatogonies, atrophie testiculaire à haute dose

# Reprotoxiques chimiques

- **Le Cadmium (R2)**

## Homme in vivo

- Taux élevé corrélé à baisse mobilité, concentration, morphologie des spermatozoïdes (Xu et al. 1993, Chia et al. 1994, Pant et al. 2003)
- potentialise effet du varicocèle

# Reprotoxiques chimiques

- **Le Cadmium (R2)**

**Mécanisme d'action :**

intervient avec Zn, Cu, Fe, Ca et avec canaux  $Ca^{++}$  mb spermatozoïde

→ toxicité indirecte par dommage oxydatif et peroxydation lipidique (Katakura and Sugawara 1999)

→ altération réaction acrosomique

(Akinloye et al. 2006, Jurasovic et al 2004, Benoff et al. 2000, )

# Reprotoxiques chimiques

- **Les éthers de glycol (R2)**
- Embryotoxiques et tératogènes chez l'animal (Nelson et al. 1984, Paustenbach et al., 1989 ECT 1995)
- Exposition corrélée à diminution des paramètres spermatiques chez l'Homme (Multigner et al. 2007)

# Reprotoxiques chimiques

- **Les éthers de glycol** : mécanisme d'action
- Animal in vivo
  - apoptose massive
  - blocage de la différenciation germinale
  - atrophie des tubes séminifères
  - ↘ volume testiculaire
  - oligoasthénotéatospermie

# Reprotoxiques chimiques

## Le Benzo[a]pyrene (R 2):

Production d'adduits à l'ADN

- augmentation taux de mutations dans les gamètes
- augmentation taux d'aberrations chromosomiques dans les gamètes

→ Possible transmission à la descendance

# Reprotoxiques physiques

- **La chaleur**

Exposition professionnelle (chauffeurs, soudeurs, fours...):

- dim concentration et paramètres du sperme,
- retard à la conception

(Figa-Talamanca et al., 1992; Mieusset and Bujan, 1995; Toppari et al., 1996; Thonneau et al., 1998; Bujan et al., 2000; Rozati et al., 2002)

- **Quantification ?**

# Reprotoxiques physiques

- **La chaleur**

Température testiculaire normale : 33-34,4°C

Hyperthermie

→ blocage spermatogenèse (activation p53)

(Rogel et al. 1985, Almon et al. 1993), apoptose cellules germinales

→ altération cellules de Sertoli (Steger et al. 1999)

→ perturbation fonction épидидymaire (Bedford et al. 1991)



# Reprotoxiques physiques

- **Les radiations ionisantes**
- **Exposition professionnelle** : faible, strictement contrôlée
- **Exposition thérapeutique** : dose bcp plus élevées pouvant altérer la reproduction

# Les Perturbateurs Endocriniens

- **Définition** : substance chimique naturelle/synthétique pouvant modifier le fonctionnement du système endocrinien
- **Dans notre environnement quotidien** :
  - aliments, eau, cosmétiques, produits ménagers...

**Table 1** Examples of endocrine disrupters

Plasticizers (Mahood *et al.*, 2006, Foster, 2006)

DBP (dibutyl phthalate), DEHP (di(2-ethylhexyl) phthalate),  
DINP (di-isononyl phthalate)

Denaturants in cosmetics (evidence for endocrine disruption  
still weak; Lottrup *et al.*, 2006)

DEP (diethylphthalate), MEP (dimethylphthalate)

Preservatives (in food and cosmetics) (Oishi, 2002; Gomez *et al.*,  
2005)

Buthylparaben, propylparaben

Surfactants (Toppari *et al.*, 1996)

Bisphenol-A (and isomers), Nonyl- and octylphenol  
(and isomers)

Resins used in dental sealings (Wada *et al.*, 2004)

HMBP (2-hydroxy-4-methoxy-benzophenone),  
DMPA (2,2-dimethoxy-2-phenyl-acetophenone)

UV-filters (sunscreens) (Schlumpf *et al.*, 2004; Morohoshi *et al.*,  
2005; Suzuki *et al.*, 2005)

3-(4-methylbenzylidene)-camphor, hydroxylated benzophenones

Pesticides and other agrochemicals (Toppari *et al.*, 1996;  
Earl Gray Jr *et al.*, 2006; Vinggaard *et al.*, 2006)

DDT and DDE, dieldrin, methoxychlor, endosulfan, vinclozolin,  
prochloraz

Phytoestrogens\*

Genistein, coumestrol, chrysin, lignans

\*Although they are fairly potent oestrogens, phytoestrogens have properties that distinguish them from the synthetic estrogenic and anti-androgenic chemicals, and investigations suggest that they may have beneficial effects and therefore probably should not be considered as endocrine disrupters (Almstrup *et al.*, 2002; Cornwell *et al.*, 2004).

Skakkebaek *et al.* Int J Androl 2006

# Les Perturbateurs Endocriniens

- Nature persistante et ubiquitaire → danger potentiel
- **Homme** : retrouvés dans plasma séminal
- **Femme** :
  - traversent placenta et affectent le développement testiculaire du fœtus
  - passent dans le lait maternel et affectent le développement testiculaire post natal

# Le Syndrome de Dysgénésie Testiculaire

(d'après Skakkebaek)

*Anomalies génétiques*  
(45X/46XY & mutations)

Dysgénésie testiculaire

*Facteurs environnementaux*  
(y compris perturbateurs endocriniens)

Perturbation  
fonction Sertoli

Perturbation  
fonction Leydig

Anomalie  
différenciation  
cell germ

Insuffisance  
androgènes

Baisse qualité  
sperme

Cancer du  
testicule

Hypospadias

Cryptorchidie

# Conclusion

- Environnement professionnel :
  - nombreux reprotoxiques connus.
  - cibles des reprotoxiques :
    - fertilité du travailleur,
    - développement foetal
    - fertilité future de sa descendance
- Information des salariés
- Les outils d'évaluation de la spermatogenèse existent !

**Protection de la fertilité masculine :  
un nouvel enjeu de la prévention**