

21 février 2012 / n° 7-8-9

Numéro thématique - Enjeux environnementaux pour la fertilité humaine*Special issue - Environmental challenges to human fertility*p. 85 **Éditorial / Editorial**p. 86 **Sommaire détaillé / Table of contents**

Coordination scientifique du numéro / *Scientific coordination of the issue*: Alfred Spira, Université Paris-Sud 11 ; Institut de recherche en santé publique (IReSP), France, et pour le comité de rédaction : Nathalie Jourdan Da Silva et Hélène Therre, Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Éditorial¹/Editorial**Alfred Spira**

Université Paris-Sud 11; Institut de recherche en santé publique (IReSP), France

Au cours du dernier quart de siècle, les préoccupations vis-à-vis de la dégradation de l'environnement et des risques qu'elle fait peser tant sur la santé humaine et animale que sur la biodiversité ont atteint un niveau inégalé dans l'histoire humaine. Les catastrophes telles que celles de Bhopal² et de Seveso³ dans le domaine de l'industrie chimique, de Tchernobyl et Fukushima dans celui du nucléaire, ont agi comme des piqûres de rappel à l'égard d'une crainte beaucoup plus ancienne et diffuse dans la population des pays développés : et si les progrès scientifiques, technologiques et industriels conduisaient au dérèglement de la santé -humaine et animale- et, plus largement, de la planète ?

Les statistiques et l'accumulation de connaissances nouvelles sont là pour alimenter les préoccupations et le débat. Pour ne prendre que quelques exemples, toutes les études mettent en évidence une augmentation des allergies chez les enfants, une augmentation de l'incidence du diabète de type 2 et une augmentation en 25 ans du nombre de nouveaux cas de certains cancers tant chez l'homme que chez la femme⁴, une augmentation de l'obésité et des maladies chroniques. Devant ce tableau préoccupant, le débat est vif pour savoir quelle est la part qui revient aux évolutions démographiques (vieillesse de la population) et des techniques médicales de diagnostic et de traitement (dépistage précoce, prise en charge) et celle qui doit être attribuée aux modifications de l'environnement.

À cette inquiétude s'ajoute maintenant, depuis une vingtaine d'années environ, l'expression d'une menace potentielle encore plus redoutable : et si les activités industrielles humaines n'allaient pas seulement compromettre la santé des individus mais aussi leur capacité à se reproduire, c'est-à-dire à perpétuer l'espèce ?

Le véritable point de départ de cette interrogation majeure a été la publication en 1962 d'un livre de l'américaine Rachel Carson, intitulé *Silent spring* (littéralement : « Printemps silencieux »). Dans cet ouvrage, qui eut un réel retentissement aux États-Unis mais qui passa largement inaperçu en France, moins sensibilisée à l'époque aux questions environnementales, la thèse était avancée selon laquelle des produits chimiques présents dans l'environnement pourraient exercer des effets délétères tant sur la faune sauvage que sur la santé humaine, et même compromettre la capacité à se reproduire. Depuis le début des années 1990, aux États-Unis comme en Europe, cette question alimente un vif débat sur la détérioration de la santé reproductive humaine, aussi bien dans la communauté scientifique qu'au niveau du public, des médias, du monde industriel, des instances réglementaires et politiques. Dans ce débat, la France a très tôt pris une part que la compétence de ses équipes de recherche lui permettait, même si le soutien à la recherche dans ce domaine a été tardif. Une des particularités les plus marquantes de ce débat est qu'il associe dans la communauté scientifique et médicale des disciplines qui, auparavant, ne se rencontraient que peu ou pas du tout : cliniciens, biologistes, endocrinologues, épidémiologistes, sociologues, toxicologues, écotoxicologues et autres spécialistes de la faune sauvage. Une autre de ses caractéristiques est qu'il traduit une préoccupation de plus en plus importante dans l'ensemble de la population, impliquant un débat sur des choix importants de développement, industriels, de modes de vie et de modèles économiques. Les initiatives parlementaires récentes concernant les perturbateurs endocriniens connus depuis 1991 (vote de deux lois en 2011, par des élus de toutes orientations politiques,) en sont la traduction évidente.

¹ Cet éditorial s'inspire largement de l'ouvrage de B. Jégou, P. Jouannet et A. Spira : La fertilité est-elle en danger ? Paris : La Découverte, 2009.

² Dans la nuit du 3 décembre 1984, l'explosion d'une usine Union Carbide fabriquant des pesticides en Inde a dégagé 40 tonnes d'isocyanate de méthyle dans l'atmosphère de la ville.

³ Le 10 juillet 1976 à 12h37, l'explosion de l'usine de pesticides de Seveso, Italie, a répandu dans l'environnement une quantité estimée à 30 kilogrammes de dioxine.

⁴ Selon une récente expertise collective de l'Inserm, les cancers associés à des facteurs environnementaux qui augmentent sont les suivants (entre parenthèses figurent l'augmentation annuelle d'incidence pour cent mille personnes-années de 2000 à 2005). Chez les femmes : poumon (+5,8), sein (+2,1), thyroïde (+6,1), maladie de Hodgkin (+3,3), plèvre (+1,8), cerveau (+0,6). Chez les hommes : prostate (+8,5), myélome multiple (+1,5), testicule (+2,7), thyroïde (+6,4). Source : Reproduction et environnement, 2011. Disponible à l'adresse : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>

Dans un contexte où parfois le débat conduit à de sérieuses approximations et à des extrapolations plus ou moins sensationnalistes, il est important de fournir des données valides et actualisées relatives à la fonction de reproduction masculine et féminine, et aux notions de fertilité et d'infécondité qui permettent de bien situer le problème et ses enjeux. C'est l'un des objectifs de ce numéro du BEH. Il tente en outre d'apporter des éléments de réponse aux questions que tout le monde se pose dans ce débat :

- Où en sommes-nous dans la connaissance des perturbations de l'appareil reproducteur humain et de leurs évolutions dans le temps et dans l'espace ?
- Ces perturbations retentissent-elles sur la fertilité des individus et sur notre descendance ?
- Quelles sont les causes des phénomènes observés, quelle est la part du génétique et de l'environnemental ?
- Parmi les agents environnementaux, quels sont ceux dont l'exposition pourrait induire des effets délétères sur la reproduction et sur lesquels il est possible d'agir ?
- Par quels mécanismes ces effets se produisent-ils ? Qu'est-ce que la perturbation endocrinienne et que sont les perturbateurs endocriniens ?

Le but de ce numéro du BEH est, au-delà des controverses, d'apporter des informations qui permettent d'éclairer les choix réalisés dans les orientations de la surveillance et de la recherche - dont le soutien reste encore aujourd'hui circonstanciel et insuffisant compte tenu du besoin de connaissances nouvelles - et les stratégies de prévention et de prise en charge des pathologies, enfin de construire des solutions appropriées, qui permettent le développement que nous souhaitons sans altérer nos fonctions de base, en particulier celle de procréer.

Sommaire détaillé / *Table of contents*

ENJEUX ENVIRONNEMENTAUX POUR LA FERTILITÉ HUMAINE

ENVIRONMENTAL CHALLENGES TO HUMAN FERTILITY

- p. 85 **Éditorial**
Editorial
-
- p. 87 **La fertilité des couples en France**
Fertility of couples in France
-
- p. 91 **Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. *Quo vadis* ?**
Secular and geographic variations of sperm characteristics in France and in the world. Quo vadis?
-
- p. 98 **Évolution de la concentration spermatique en France entre 1989 et 2005 à partir des données de la base Fivnat**
Sperm count trend in France between 1989 and 2005 based on the FIVNAT database
-
- p. 103 **Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008)**
Trends in surgical rates of hypospadias and cryptorchidism in boys under 7 years-old (France, 1998-2008)
-
- p. 106 **Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008**
National trends and regional variations of patients' rate undergoing surgery for testis cancer in France, 1998-2008
-
- p. 110 **Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature**
Fertility and testis cancer: a literature review
-
- p. 115 **Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne**
Mechanisms and issues of endocrine disruption
-
- p. 119 **Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente**
Relation between occupational exposures, fertility and reproductive organ disorders: Recent literature review
-

La fertilité des couples en France

Rémy Slama (remy.slama@ujf-grenoble.fr)^{1,2}, Béatrice Ducot^{3,4}, Niels Keiding⁵, Béatrice Blondel^{6,7}, Jean Bouyer^{3,4}

1/ Inserm U823, Équipe d'épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire, Grenoble, France

2/ Université de Grenoble, Institut Albert Bonniot, Grenoble, France

3/ Inserm U1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations, Le Kremlin-Bicêtre, France

4/ Université Paris-Sud, UMR-S1018, Le Kremlin-Bicêtre, France

5/ Department of Biostatistics, Université de Copenhague, Danemark

6/ Inserm U953, Recherche épidémiologique en santé périnatale et santé des femmes et des enfants, Paris, France

7/ Université Pierre et Marie Curie Paris 6, Paris, France

Résumé / Abstract

Nous passons en revue les données disponibles sur la fertilité des couples en France, et donnons un aperçu de résultats existant dans d'autres pays. Les deux principales études réalisées à l'échelle de la France métropolitaine et s'appuyant sur un indicateur objectif de fertilité sont l'Enquête nationale périnatale (ENP) de 2003, reposant sur un échantillon de 14 187 femmes venant d'accoucher, ainsi que l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff) réalisé en 2007-2008, à partir d'un échantillon aléatoire transversal de 867 couples n'utilisant pas de contraception.

La fréquence de l'infécondité involontaire après 12 mois sans contraception était estimée à 18% par l'ENP de 2003 (IC95%:[17-18%]) et à 24% par l'Obseff (IC95%:[19-30%]). Pour l'infécondité involontaire après 24 mois, ces proportions étaient respectivement de 8% (IC95%:[8-10%]) et 11% (IC95%:[8-14%]). Environ un couple sur 4 à 6 qui arrête d'utiliser un moyen de contraception sera concerné par une infécondité involontaire d'un an.

La pertinence et les modalités d'un système de surveillance de la fertilité humaine sont discutées ; ce système devrait associer aux paramètres de fertilité du couple (infécondité involontaire, délai pour concevoir) un suivi de marqueurs biologiques des volets masculin et féminin de la fertilité.

Fertility of couples in France

We review available data on fecundity of couples in France, and give an overview of some current results in other countries. Beside studies concerning perceived fecundity troubles, the two main studies conducted at a national scale are the National Perinatal Survey (ENP), based on a sample of 14,187 women who delivered in 2003, and the Observatory of Fecundity in France, conducted in 2007-2008 and relying on a random cross-sectional sample of 867 couples not using contraceptive method.

The estimated frequency of 12-month involuntary infertility was 18% (95% confidence interval, CI:[17-18%]) based on the 2003 ENP, and 24% (95%CI:[19-30%]) based on the Observatory of Fecundity. For 24-month involuntary infertility, these rates were 8% (95%CI:[8-10%]) and 11% (95%CI:[8-14%]), respectively. Approximately one out of 4 to 6 couples starting a period of unprotected intercourse in France will experience 12-month involuntary infertility.

The relevance and possible approaches to be used to implement a monitoring system of human fecundity are discussed; in addition to data on involuntary infertility and time to pregnancy, such a system should monitor male-specific and female-specific biological parameters.

Mots-clés / Key words

Fécondité, fertilité, infertilité, grossesse, surveillance / Fecundity, fertility, infertility, pregnancy, monitoring

Introduction

Si elle n'est pas vitale pour l'individu, la procréation l'est pour l'espèce et elle occupe une place particulière au sein des fonctions de l'organisme. Du point de vue individuel, il s'agit d'un moment charnière entre deux générations successives, celui où le patrimoine biologique de deux êtres est brassé et transmis à la génération suivante. Du point de vue social, la procréation est perçue comme un droit et une liberté dans certains pays, alors qu'elle est strictement régulée dans d'autres. Les pratiques médicales l'entourant (contraception, avortement, suivi des grossesses...) sont, peut-être davantage que pour d'autres fonctions de l'organisme, en écho avec des thématiques touchant la société dans son ensemble, telles que celles de la structure familiale, de l'éducation, de la parité ou encore du travail des femmes.

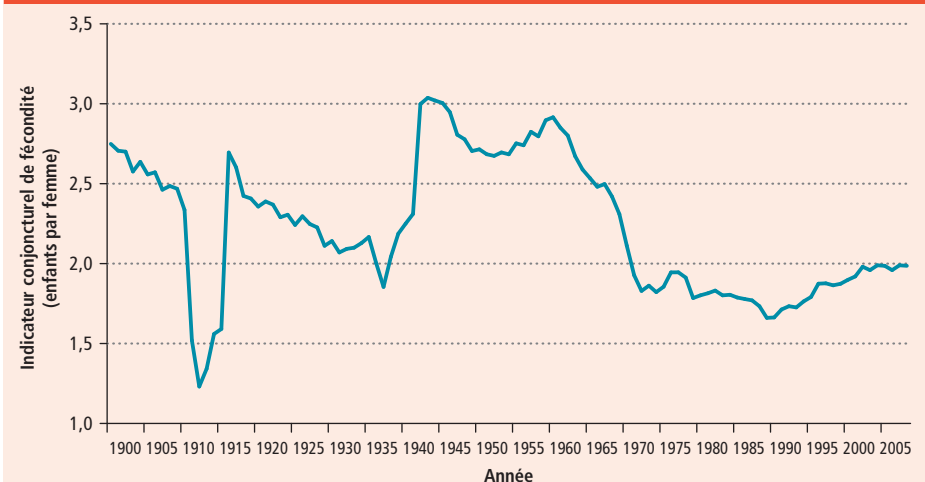
Fertilité et fécondité

La fécondité, ou nombre d'enfants par femme, est avec la mortalité un des principaux paramètres démographiques suivis avec une visée exhaustive dans le temps et à l'échelle des populations dans de nombreux pays depuis le début du vingtième siècle [1]. La fécondité a connu d'importantes variations en France, passant de 2,9 enfants par femme en 1901 à 2,1 en 1938, 3,0 en 1947 et 1,7 en 1994 (figure 1). Ces variations sont en grande partie le fait de facteurs sociaux ou comportementaux tels que l'existence de politiques natalistes [2], les guerres, ou le choix fait par

les couples de réduire leur nombre d'enfants, en parallèle avec l'accession à la « contraception pour tous » (et notamment la contraception hormonale) à partir des années 1960-1970, sans que les liens de causalité entre ces différents phénomènes soient simples à démêler [3;4]. Cela n'exclut pas le rôle de variations biologiques. Le concept d'aptitude biologique à procréer, ou fertilité, vise à identifier cette composante purement biologique.

Si un lien statistique existe entre fertilité et fécondité [5], il correspond à une association faible, c'est-à-dire que la fécondité est un indicateur peu sensible et peu spécifique de la fertilité. Au contraire de la fécondité, la fertilité est une notion qualitative. Elle peut être approchée par différents indicateurs quantifiables : l'infécondité involontaire, correspondant à l'absence de grossesse chez un couple ayant des rapports sexuels sans contraception, définie en générale pour une

Figure 1 Évolution temporelle de l'indice conjoncturel de fécondité en France métropolitaine entre 1901 et 2009 / Figure 1. Temporal trends in the general fertility rate, Metropolitan France, 1901-2009



L'indice conjoncturel de fécondité correspond à la somme des taux de fécondité d'une année donnée ; il diffère de la descendance finale des femmes d'une génération donnée, qui n'est connue que quand cette génération a atteint 50 ans. Source : Insee, statistiques de l'état-civil et estimations de population.

durée donnée (12 ou 24 mois par exemple) ; le délai nécessaire pour concevoir, ou nombre de mois ou de cycles menstruels avec des rapports sexuels sans contraception avant une grossesse éventuelle. Sous certaines hypothèses, ce délai permet d'estimer la fécondabilité, ou probabilité de survenue d'une grossesse au cours d'un mois ou d'un cycle menstruel chez un couple n'utilisant pas de contraception, et dont la valeur est généralement de 20 à 25% [6]. L'infécondité involontaire doit être distinguée de l'infécondité, qui mélange les couples ayant choisi leur infécondité et ceux qui la subissent. La notion d'infécondité, qui a l'avantage d'être disponible dans les données démographiques, est donc moins pertinente pour la santé publique. Ces notions diffèrent aussi du concept plus clinique de stérilité, correspondant à une inaptitude biologique à procréer et dont l'identification nécessite des examens médicaux.

Surveiller la fertilité : pourquoi ?

Les paramètres de fertilité d'une population sont un indicateur de santé. Plus spécifiquement, différents travaux remontant aux années 1970, mais dont le plus cité date des années 1990, indiquent une possible détérioration temporelle des caractéristiques spermatiques dans certaines régions des pays industrialisés [7]. Dans d'autres régions, où des données sur les variations temporelles des caractéristiques spermatiques ne sont pas toujours disponibles, on a observé qu'une proportion élevée d'hommes jeunes avait actuellement des caractéristiques spermatiques défavorables [8;9]. Les données claires sur l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule en Europe évoquent, plus généralement, une augmentation de la fréquence des troubles concernant le volet masculin de la fonction de reproduction [9;14]. Ceci incite à se demander si la fertilité des couples a évolué dans les dernières décennies, ou est susceptible d'évoluer dans le futur. Une telle variation de la fertilité pourrait avoir des répercussions sur la proportion de couples involontairement inféconds [15]. Bien connaître la fertilité d'une population permet de plus d'estimer son besoin en assistance médicale à la procréation. Enfin, de par sa complexité et sa relative fragilité [16], la fonction de reproduction humaine pourrait constituer une fonction sentinelle témoin de l'impact sanitaire de modifications de notre environnement ou des comportements.

Mesurer la fertilité : comment ?

Les indicateurs de fertilité peuvent être quantifiés du côté féminin (réserve ovarienne, cycle menstruel, paramètres hormonaux...), masculin (paramètres spermatiques et hormonaux), par des paramètres essentiellement de nature biologique, ou au niveau du couple. Bien que les paramètres biologiques individuels féminin et masculin influencent la fertilité du couple, on peut noter que leur sensibilité (quand ils sont considérés séparément) pour identifier les troubles de la fertilité du couple est relativement limitée ; ces différents indicateurs apportent donc des informations complémentaires. C'est sur les indicateurs disponibles au niveau du couple que nous nous concentrerons.

L'approche principalement utilisée pour estimer la fertilité des couples d'une population consiste à quantifier le délai nécessaire pour concevoir

(DNC) une grossesse éventuelle ainsi que la proportion de couples restant involontairement inféconds au bout d'une durée donnée (qui se déduit de la connaissance du DNC). Bien qu'elles aient pu, par exemple en Suède, être recueillies de façon exhaustive lors de consultations prénatales [17], de telles données ne sont généralement pas recueillies en routine. En pratique, des études *ad hoc* sont donc nécessaires.

On peut distinguer les principaux types d'études sur la fertilité des couples selon que le recrutement se déroule après, pendant ou avant la période « à risque » de survenue de l'événement étudié (une grossesse), c'est-à-dire la période sans contraception [18]. Si le recrutement des couples se fait après la période sans contraception, on se limite généralement aux périodes sans contraception ayant abouti à une grossesse pour atténuer l'impact des erreurs de mémorisation et l'approche, rétrospective, correspond à celle s'appuyant sur les grossesses (*pregnancy-based*). Si le recrutement a lieu avant le début de la période sans contraception, l'approche est celle d'une cohorte classique (ou approche de cohorte incidente) ; s'il a lieu durant cette période, l'approche est celle des *durées en cours* s'il n'y a pas de suivi, ou de *cohorte prévalente* si on suit les couples jusqu'à la fin de la période sans contraception et l'obtention d'une grossesse éventuelle. Des études interrogeant les couples sur la survenue de troubles de la fertilité sans les rattacher à une tentative de grossesse particulière ont été réalisées, mais elles sont très sensibles aux variations dans le nombre de tentatives de grossesse des couples et ne seront pas discutées ici. Des approches de type cas-témoins ont aussi été réalisées, mais elles ne permettent pas d'estimer la fréquence des troubles de la fertilité, et sont aussi limitées dans le cas d'études étiologiques [19].

Notre objectif est de présenter les données disponibles sur la fertilité des couples en France, quantifiée en termes de fréquence de l'infécondité involontaire. Nous discutons aussi succinctement quelques études réalisées à l'étranger concernant l'évolution temporelle de la fertilité des couples.

Méthodes

Nous présenterons dans le détail les résultats de deux études sur la fertilité des couples en France réalisées sur une base représentative entre 2000 et 2010 : l'Enquête nationale périnatale (ENP) de 2003 [20] et l'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France (Obseff) de 2007-2008. Ces deux études reposaient sur des approches très différentes : une approche rétrospective limitée aux naissances, avec un questionnaire très court, permettant d'obtenir un effectif élevé (ENP), et une approche transversale (dite des « durées en cours ») avec un mode d'échantillonnage complexe et un questionnaire très détaillé pour l'Obseff. Nous rappellerons aussi plus succinctement les résultats d'autres études françaises sur la fertilité ayant concerné des zones géographiques plus limitées.

L'Enquête nationale périnatale de 2003

L'ENP de 2003 incluait tous les enfants, nés vivants ou mort-nés dans l'ensemble des maternités publiques et privées de France après au moins

22 semaines d'aménorrhée ou pesant au moins 500 grammes à la naissance. Elle a été réalisée dans la semaine du 13 au 19 octobre 2003. L'échantillon comprenait 14 187 femmes résidant et ayant accouché en métropole [20]. Le DNC a été censuré à 12 mois en cas de traitement de l'infertilité (c'est-à-dire qu'en cas de traitement, nous n'avons pris en compte que les 12 premiers mois sans contraception, et supposé que le traitement n'avait débuté qu'après ces 12 mois, ce qui permet de ne pas exclure ces couples). Au total, le DNC était disponible pour 10 225 grossesses (72%).

L'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France

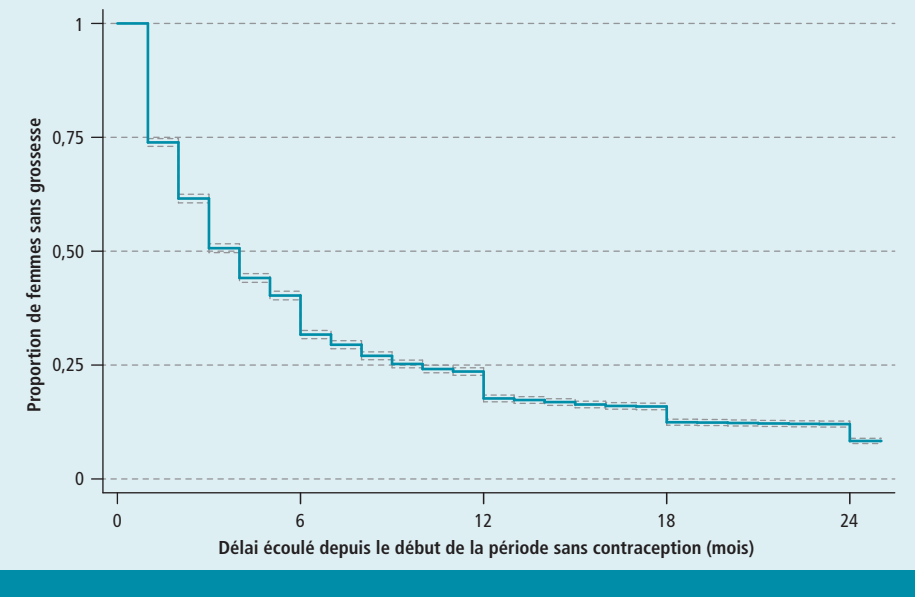
La méthodologie repose sur l'approche des durées en cours (ou *current durations*), qui consiste à recruter un échantillon aléatoire de femmes n'utilisant pas de méthode de contraception et ayant des rapports sexuels réguliers, et à les interroger sur le délai écoulé depuis le début de cette période sans contraception [18;21]. La constitution d'un échantillon aléatoire de 15 810 femmes de 18 à 44 ans recrutées par génération aléatoire de numéros de téléphone dans la France métropolitaine a permis d'identifier et d'interroger, en 2007-2008, 867 femmes ayant des rapports sexuels non protégés et n'ayant pas accouché dans les trois derniers mois, sur lesquelles s'appuient les estimations présentées. Ce taux d'éligibilité de 5,5% des femmes de 18 à 44 ans est proche de celui qui avait été observé dans l'étude de faisabilité [18]. Le taux de participation estimé, correspondant à la proportion de femmes acceptant de participer parmi le nombre estimé de femmes éligibles dans la population que les enquêteurs ont cherché à joindre, était lui de 63%. L'échantillon a été redressé à partir de certaines caractéristiques sociodémographiques pour limiter l'impact éventuel de phénomènes de sélection. Une approche statistique spécifique (prenant en compte le fait que les couples recherchant une grossesse depuis longtemps sont sur-représentés dans l'échantillon et corrigeant cette sur-représentation) a permis d'estimer, à partir de cette durée en cours, la proportion de couples restant sans grossesse au bout d'un nombre donné de mois sans contraception. Nos résultats concernent l'ensemble des 867 couples pour lesquels la durée en cours sans contraception a pu être estimée. Les analyses restreintes aux couples ayant déclaré explicitement avoir débuté la période sans contraception dans l'objectif d'obtenir une grossesse donnent des résultats très voisins.

Résultats

L'Enquête nationale périnatale de 2003

Parmi l'ensemble des 14 187 femmes recrutées vivant et ayant accouché en métropole, la proportion de traitement médical de l'infertilité était de 4,9% (intervalle de confiance (IC) 95%:4,5-5,2%). Cette proportion était de 6,5% (IC95%:6,1-7,0%) quand on se limitait aux 10 225 grossesses avec un DNC défini. Les pourcentages de couples sans grossesse selon le délai écoulé depuis le début de la période sans contraception sont donnés (figure 2). Le taux de grossesses obtenues après le premier mois sans contraception, qui est une estimation de la fécondabilité de ces couples fertiles, était de 26,1%

Figure 2 Proportion de femmes sans grossesse (et intervalle de confiance) en fonction du nombre de mois écoulés depuis le début de la période sans contraception (Enquête nationale périnatale 2003)
Figure 2 Proportion of women with no pregnancy (and confidence interval) based on the number of months since the start of the period of unprotected intercourse (French National Perinatal Survey 2003)



(IC95%:25,3-27,0%). Concernant l'infécondité involontaire, parmi cet échantillon de femmes ayant eu une période sans contraception suivie d'une naissance, 31,7% des grossesses étaient survenues au bout d'un délai supérieur à 6 mois (IC95%:30,8-32,6%). Cette proportion était de 17,7% (IC95%:16,9-18,4%) et 8,3% (IC95%:7,8-8,9%) au bout de 12 et 24 mois, respectivement.

L'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France : premiers résultats

Les données d'inclusion de l'Obseff ont permis d'estimer que 6 mois après le début d'une période sans contraception, 46% des couples n'avaient pas obtenu de grossesse ni repris de contraception (IC95%:36-56%). Ces proportions étaient respectivement de 24% (IC95%:19-30%) et 11% (IC95%:8-14%) 12 et 24 mois après le début de la période sans contraception (figure 3).

Autres études françaises

En France, différentes études démographiques ont été réalisées, en utilisant un indicateur d'infertilité ressentie. Il s'agissait de l'existence de tentatives de grossesse infructueuses, ou de tentatives de grossesse ayant abouti, mais au bout d'un délai plus long que la femme ne l'aurait souhaité. Leur fréquence a été décrite dans trois études réalisées à partir d'un échantillon représentatif de femmes de moins de 45 ans en 1978, 1988 et 1994 [22]. Le nombre de femmes déclarant une incapacité à concevoir, rapporté au nombre de femmes ayant recherché une grossesse, correspondait à 3,6% en 1978 ; ce taux était de 6,3% en 1988 et de 11,9% en 1994. La proportion de femmes déclarant une difficulté à concevoir était de 14,6% en 1978, de 24,8% en 1988 et de 23,3% en 1994 [22].

Une étude réalisée en 1988-1989 dans trois régions françaises auprès de couples ayant consulté un médecin une année donnée pour un trouble de la fertilité a permis d'estimer que 14% des femmes consulteront un médecin pour infécondité involontaire pendant leur

vie reproductive [23]. Dans l'Obseff, parmi les femmes ayant des rapports sexuels sans contraception 9,6% consultent pour infertilité après un an de recherche infructueuse (IC95%:6,8-13,1%) (données non publiées).

Fréquence de l'infécondité involontaire : l'étude européenne ESIS

Une étude européenne rétrospective se distingue par son ampleur et par le fait qu'elle ait cherché à prendre en compte les tentatives infructueuses

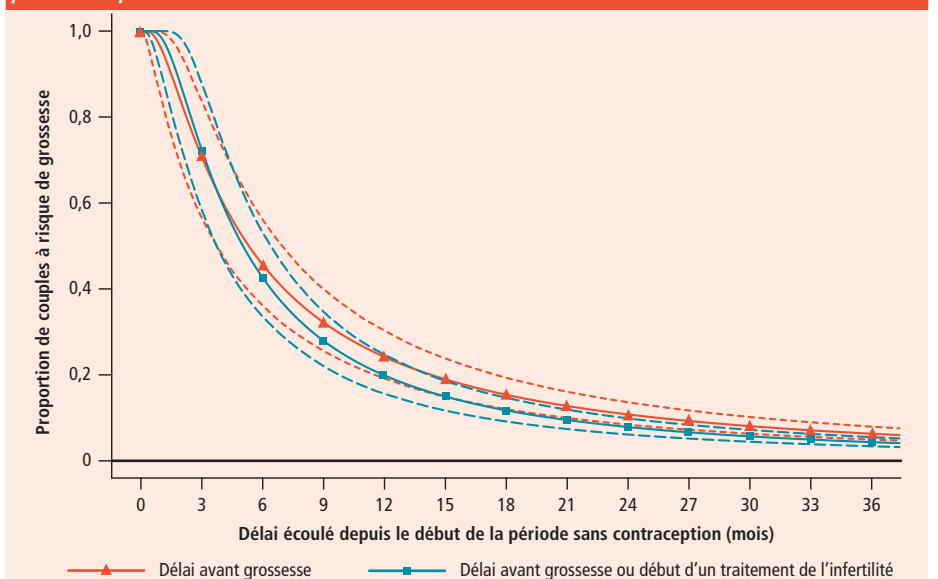
de grossesse. Il s'agit d'ESIS (*European Studies of Infertility and Subfecundity*) [24], réalisée entre 1991 et 1993 en Allemagne, Espagne, Italie, Pologne et au Danemark. La population cible était celle des femmes de 25 à 44 ans de la population générale, qui ont été interrogées sur leurs grossesses et tentatives de grossesse passées, ce qui correspond à une cohorte historiquement prospective (ou cohorte rétrospective). Quand on s'intéressait à la dernière période sans contraception décrite par la femme (qu'elle se soit ou non terminée par la survenue d'une grossesse), la fréquence de l'infécondité involontaire variait fortement entre les régions (aux pratiques contraceptives contrastées) : de 13% dans le sud de l'Italie à 22% en Allemagne, 24% au Danemark, et jusqu'à 32% en Pologne [24].

Tendances temporelles : études européennes et américaines

Plusieurs études visant à décrire l'évolution temporelle de la fertilité des couples et s'appuyant sur les tentatives de grossesse ayant abouti à une grossesse ont été réalisées en Europe, en Suède [17], au Danemark chez des jumeaux entre 1948 et 1997 [25] et au Royaume-Uni [26]. Dans les études danoise et anglaise, l'information sur le DNC a été recueillie à la même date pour toutes les femmes, donc avec des délais de mémorisation variables selon l'année de début de la tentative de grossesse. Aucune de ces études n'a rapporté de détérioration de la probabilité de grossesse au cours des périodes considérées.

Aux États-Unis, le *National Center for Health Statistics* réalise périodiquement des études sur la structure des familles et l'ensemble des facteurs permettant de décrire et comprendre les évolutions dans la fécondité du pays (*National Fertility*

Figure 3 Estimation de la fréquence de l'infécondité involontaire à partir de l'Observatoire épidémiologique de la fertilité : proportion de couples ayant des rapports sexuels non protégés en fonction du nombre de mois écoulés depuis le début de la période sans contraception /
Figure 3 Estimation of the prevalence of involuntary fecundity from the Observatory of Fecundity: proportion of couples having unprotected sex based on the number of months since since the start of the period of unprotected intercourse



La fonction de survie correspondant à celle du délai jusqu'à la détection d'une grossesse ou la fin de la période sans contraception sans grossesse est indiquée par la courbe rouge (n=867 couples) ; la fonction de survie correspondant à celle du délai jusqu'à la détection d'une grossesse, le début d'un traitement pour infertilité ou la fin de la période sans contraception pour une autre raison est indiquée par la courbe bleue (n=708 couples). Les pointillés indiquent les limites de l'intervalle de confiance à 95%.
 Source : Slama R, Hansen O, Ducot B, Bohet A, Sorensen D, Bottagisi S, *et al.* Estimation of the frequency of involuntary infertility on a nation-wide basis. Hum Reprod. (sous presse).

Survey, à partir de 1965 et *National Survey of Family Growth*¹, à compter de 1973). À partir des données des études de 1965, 1976, 1982, 1988, 1995 et 2002, réalisées auprès d'échantillons représentatifs de femmes de 15 à 44 ans, la fréquence de l'infécondité involontaire de 12 mois ou plus chez les femmes mariées de 15 à 44 ans a été estimée [27]. Cette fréquence diminuait au cours du temps, passant de 11% en 1965 à 7% en 2002. L'interprétation de cette étude, discutée [28], est délicate, car l'indicateur utilisé est complexe - complexité qui ne semble pas avoir été prise en compte dans le traitement des données - et ne permet pas de prendre en compte les évolutions dans la structure sociodémographique ou les intentions de fécondité des familles.

Discussion

Quelle est la fréquence de l'infécondité involontaire en France ?

Les deux principales études françaises sur la période actuelle reposaient sur des approches très différentes : une approche limitée aux naissances, avec un questionnaire rétrospectif très court, permettant d'obtenir un effectif élevé, mais entraînant probablement une erreur de mesure relativement importante (ENP 2003), et une approche transversale avec un mode d'échantillonnage complexe, un questionnaire très détaillé et spécifique (Obseff) et dont l'analyse est à l'heure actuelle limitée aux données à l'inclusion, sans prise en compte du suivi des couples. Les deux études, par leurs visées de représentativité à l'échelle d'un vaste pays, constituent un ensemble ayant très peu d'équivalents à l'étranger.

Comme attendu, les taux d'infécondité estimés chez les couples n'utilisant pas de contraception sont plus bas dans l'enquête rétrospective portant sur des femmes venant d'accoucher (telle que l'ENP), qui exclut les couples restant sans enfant, qu'avec la méthode des tentatives en cours, et la « vraie » valeur est probablement supérieure à celle indiquée par les résultats de l'ENP. Le pourcentage de couples sans grossesse après 1 an sans contraception est donc probablement actuellement de l'ordre de 15 à 25%, ce qui constitue un problème de santé non négligeable.

Existe-t-il une augmentation de la fréquence des troubles de la fertilité des couples ?

Les données démographiques françaises [22] indiquant une augmentation temporelle des difficultés à concevoir déclarées par les couples sans notion de délai d'infécondité doivent être replacées dans un contexte sociologique. Ces augmentations temporelles sont difficiles à interpréter du fait de la nature subjective de l'indicateur mesuré, qui ne s'appuyait pas sur un délai précis pour définir l'existence de troubles de fertilité. Il est donc possible qu'avec le temps et la médiatisation croissante des troubles de la fertilité et de leurs traitements médicaux, les couples soient de plus en plus impatientés dans l'obtention d'une grossesse ou, symétriquement, de moins en moins résignés. Ceci rendrait les couples de plus en plus enclins à décrire une tentative de grossesse comme trop longue dans les

Tableau 1 Comparaison de l'intérêt et des limites des caractéristiques spermatozoaires et du délai nécessaire pour concevoir en tant qu'outils de surveillance de la fertilité / *Table 1* Comparison of the interest and limitations of data on sperm characteristics and of time to pregnancy as monitoring tools of human fecundity

	Paramètre de fertilité	
	Caractéristiques spermatozoaires	Délai pour concevoir
Interprétation directe, pertinence de santé publique	Faible (indirectement lié à l'infécondité involontaire)	Forte (directement lié à l'infécondité involontaire)
Biais de sélection	Potentiellement importants (mais quantifiables)	Limités (plus importants dans le cas d'approches se limitant aux couples féconds)
Facilité d'identification de la population concernée	Bonne (tous les hommes)	Limitée (sujets en couple recherchant une grossesse)
Dépendance vis-à-vis des comportements et pratiques sociétales	Faible (délai d'abstinence principalement)	Forte (contraception, nombre d'enfants souhaité...)

années 1990, par rapport aux couples qui recherchaient une grossesse dans les années 1970 [29]. Au total, s'il semble que les couples français déclarent plus fréquemment souffrir de troubles de la fertilité que par le passé, la part des facteurs biologiques, sociétaux et psychologiques est très difficile à faire dans ces tendances.

Les études réalisées en Europe n'ont généralement pas été réalisées dans les zones où une détérioration des caractéristiques spermatozoaires avait été rapportée ; elles étaient limitées du point de vue méthodologique par leur restriction aux couples ayant finalement obtenu une grossesse ; ces travaux [17;25;26] n'indiquaient pas d'augmentation temporelle nette de la fréquence des difficultés des couples pour obtenir une grossesse dans les zones étudiées. Une telle augmentation reste plausible [15] dans les zones où une détérioration conséquente de la concentration spermatozoaire aurait existé, en supposant l'absence d'évolution notable d'autres paramètres de fertilité qui compenserait l'effet de cette détérioration.

Vers un système de surveillance de la fertilité des couples ?

Plusieurs auteurs ont recommandé la mise en place de systèmes de surveillance de la fertilité [30], pour les raisons que nous avons mentionnées en introduction. Un tel système devra bien sûr respecter les caractéristiques attendues pour tout système de surveillance : plan d'échantillonnage précis en population générale, taux de participation élevé (ou à défaut caractérisation précise des sujets refusant de participer, voir par exemple [31]), standardisation du mode de recueil sur l'événement considéré. Cibler la population générale est ici crucial car on sait qu'il existe une importante variabilité dans la fréquence des consultations médicales en cas de trouble de la fertilité, et dans le délai avant un tel recours du [32] ; se limiter aux données des consultations ou du traitement de l'infertilité - sur le principe des registres existant pour certaines pathologies comme le cancer - ne serait donc pas pertinent. Les composantes de fertilité surveillées devraient inclure un indicateur au niveau du couple (délai pour concevoir une grossesse éventuelle ou survenue d'infécondité involontaire de 12 ou 24 mois), mais aussi un ou des paramètres biologiques de fertilité individuels. Le système devra permettre de prendre en compte directement ou indirectement les évolutions éventuelles dans certains paramètres sociodémographiques tels que la proportion de grossesses non planifiées, la taille de famille désirée, l'utilisation de méthodes contraceptives [33] et le recours

à l'interruption volontaire de grossesse. Un couplage avec des données sur l'assistance médicale à la procréation, à mesure que la disponibilité de ces données se développe, et qui ne serait pas limitée aux techniques « lourdes » telles que la fécondation *in vitro* mais inclurait la consommation d'inducteurs d'ovulation et le délai d'infécondité précis avant traitement, serait aussi nécessaire. En plus de la fertilité des couples, il serait pertinent de suivre des indicateurs de fertilité au niveau masculin (caractéristiques spermatozoaires et éventuellement hormonales, en complément des données de registre sur le cancer du testicule) et féminin ; ces paramètres plus biologiques, bien que moins directement interprétables en termes de santé publique, ont l'avantage de concerner l'ensemble de la population et non pas simplement les sujets vivant en couple et recherchant une grossesse, et sont complémentaires des indicateurs recueillis au niveau du couple, tant du point de vue de la pertinence que des biais potentiels, comme l'illustre le tableau 1.

Des options techniques pertinentes pour surveiller la fertilité des couples existent donc, et un état de référence en France au début du XXI^e siècle est disponible. Le niveau relativement élevé de la fécondité de la France (avec un indice conjoncturel de fécondité de 2,0 enfants par femme) par rapport à ses voisins européens, ne doit pas donner l'illusion d'une absence de troubles de la fertilité dans la population, dont le suivi, non planifié actuellement, serait pertinent pour la santé publique.

Remerciements

L'Observatoire épidémiologique de la fertilité en France a été financé par l'InVs, l'ANR et l'Anses. L'ENP 2003 a été subventionnée par la Direction générale de la santé et coordonnée avec la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques et les services de Protection maternelle et infantile.

Références

- [1] Daguet F. La fécondité en France au cours du XX^e siècle. Insee Première. 2002;(873):1-4.
- [2] Toulemon L, Pailhé A, Rossier C. France: High and stable fertility. Demographic Research. 2008;19:503-56.
- [3] Leridon H. Demographic effects of the introduction of steroid contraception in developed countries. Hum Reprod Update. 2006;12(5):603-16.
- [4] ESHRE Capri Workshop Group. Europe the continent with the lowest fertility. Hum Reprod Update. 2010;16(6):590-602.
- [5] Joffe M, Key J, Best N, Jensen TK, Keiding N. The role of biological fertility in predicting family size. Human Reprod. 2009;24(8):1999-2006.
- [6] Leridon H. Aspects biométriques de la fécondité humaine. Paris: Presses Universitaires de France; 1973.

¹ http://www.cdc.gov/nchs/nsfg/about_nsfg.htm

- [7] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
- [8] Andersen AG, Jensen TK, Carlsen E, Jørgensen N, Andersson AM, Krarup T, *et al*. High frequency of sub-optimal semen quality in an unselected population of young men. *Hum Reprod*. 2000;15(2):366-72.
- [9] Bujan L, Auger J. Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. *Quo vadis ? Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):91-7.
- [10] Suzan F, Paty AC, Gomes Do Espírito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):103-6.
- [11] Kudjawu Y, Danzon A, Bloch J. Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):106-10.
- [12] Walschaerts M, Bujan L, Mieusset R, Thonneau P. Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):110-4.
- [13] Quignot N, Barouki R, Lesné L, Lemazurier E, Jégou B. Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):115-9.
- [14] Garlantézec R, Multigner L. Revue de la littérature récente sur la relation entre l'exposition professionnelle, les anomalies de la fertilité et les troubles de l'appareil reproducteur. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):119-24.
- [15] Leridon H, Slama R. The impact of a decline in fecundity and of pregnancy postponement on final number of children and demand for assisted reproduction technology. *Hum Reprod*. 2008;23(6):1312-9.
- [16] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010;25(2):295-307.
- [17] Scheike TH, Rylander L, Carstensen L, Keiding N, Jensen TK, Stromberg U, *et al*. Time trends in human fecundability in Sweden. *Epidemiology*. 2008;19(2):191-6.
- [18] Slama R, Ducot B, Carstensen L, Lorente C, de La Rochebrochard E, Leridon H, *et al*. Feasibility of the current-duration approach to studying human fecundity. *Epidemiology*. 2006;17(4):440-9.
- [19] Tielemans E, Burdorf A, te Velde E, Weber R, van Kooij R, Heederik D. Sources of bias in studies among infertility clients. *Am J Epidemiol*. 2002;156(1):86-92.
- [20] Blondel B, Supernant K, Du Mazaubrun C, Bréart G; pour la Coopération nationale des Enquêtes nationales périnatales. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(4):373-87.
- [21] Keiding N, Kvist K, Hartvig H, Tvede M, Juul S. Estimating time to pregnancy from current durations in a cross-sectional sample. *Biostatistics*. 2002;3(4):565-78.
- [22] Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. *C R Biol*. 2007;330(4):339-46.
- [23] Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, *et al*. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988-1989). *Hum Reprod*. 1991;6(6):811-6.
- [24] Karmaus W, Juul S, on behalf of the European Infertility and Subfecundity Study Group. Infertility and subfecundity in population-based samples from Denmark, Germany, Poland and Spain. *Eur J Public Health*. 1999;9(3):229-35.
- [25] Jensen TK, Joffe M, Scheike T, Skytthe A, Gaist D, Christensen K. Time trends in waiting time to pregnancy among Danish twins. *Hum Reprod*. 2005;20(4):955-64.
- [26] Joffe M. Time trends in biological fertility in Britain. *Lancet*. 2000;355(9219):1961-5.
- [27] Stephen EH, Chandra A. Declining estimates of infertility in the United States: 1982-2002. *Fertil Steril*. 2006;86(3):516-23.
- [28] Guzick DS, Swan S. The decline of infertility: apparent or real? *Fertil Steril*. 2006;86(3):524-6; discussion 534.
- [29] Leridon H. Stérilité et hypofertilité : du silence à l'impatience ? *Population*. 1991;46(2):227-47.
- [30] Olsen J, Rachootin P. Invited commentary: monitoring fecundity over time--if we do it, then let's do it right. *Am J Epidemiol*. 2003;157(2):94-7.
- [31] Andersen AG, Jørgensen N, Andersson AM, Carlsen E, Skakkebaek NE, Jensen TK, *et al*. Serum levels of testosterone do not provide evidence of selection bias in studies of male reproductive health. *Epidemiology*. 2000;11(2):232-4.
- [32] Moreau C, Bouyer J, Ducot B, Spira A, Slama R. When do infertile couples choose to seek medical help? *Fertil Steril*. 2010;93(3):737-44.
- [33] Moreau C, Bouyer J, Bajos N, Rodríguez G, Trussell J. Frequency of discontinuation of contraceptive use: results from a French population-based cohort. *Hum Reprod*. 2009;24(6):1387-92.

Évolution temporelle et géographique des caractéristiques du sperme en France et dans le monde. *Quo vadis ?*

Louis Bujan (bujan.l@chu-toulouse.fr)¹, Jacques Auger²

1/ Cecos Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse et Groupe de recherche en fertilité humaine (EA3694, Université Paul Sabatier Toulouse III), Toulouse, France
2/ Cecos, Hôpital Cochin, Service d'histologie, embryologie, biologie de la reproduction, Paris, France

Résumé / Abstract

Depuis plus de 20 ans, la question de la baisse de la qualité du sperme chez l'homme reste débattue. Cette revue a pour objectif de faire le point sur les variations séculaires et sur les variations régionales des caractéristiques du sperme humain. Les études françaises réalisées au sein des Cecos (Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains) ont participé à ce débat : une décroissance de la qualité du sperme chez les candidats au don de sperme a été mise en évidence, avec le temps, à Paris mais pas à Toulouse. Sur les 33 études rapportées dans cette revue, 16 montrent une diminution séculaire alors que cinq montrent une augmentation des caractéristiques du sperme. Des différences régionales dans les caractéristiques du sperme ont également été mises en évidence dans huit centres français comme dans d'autres régions du monde. Les variations géographiques sont mises en rapport avec l'exposition environnementale comme le suggèrent les études expérimentales, les données dans la faune sauvage et quelques études encore peu nombreuses chez l'homme. L'exposition à de multiples facteurs de risque reprotoxiques, environnementaux ou liés au mode de vie, est actuellement reconnue, imposant une recherche multidisciplinaire. Dans ce contexte, les auteurs discutent de l'intérêt de la mise en place d'une telle recherche, notamment prospective. Le réseau national des Cecos reste un outil unique pour faciliter de telles études et pour constituer un observatoire de la qualité du sperme en France. Des mesures de santé publique pourraient découler des résultats de tels travaux.

Mots clés / Key words

Qualité du sperme, variations géographiques, environnement, reproduction, risque pour la spermatogénèse, variations séculaires / *Semen quality, regional variations, environment, reproduction, risk factors, spermatogenesis, secular changes*

Secular and geographic variations of sperm characteristics in France and in the world. Quo vadis?

For more than 20 years, the question on the decrease in sperm quality in man has been discussed. The objective of this review is to sum up secular and regional variations of human sperm features. French studies, performed in CECOS centres (Center for the Study and Conservation of human Eggs and Sperm) have taken part in this debate. A decrease of sperm quality among sperm donors has been demonstrated over time in Paris but not in Toulouse. The results of 33 published studies showed a sperm decrease over time in 16 studies, and a sperm increase for 5. Moreover, regional variations have been highlighted in eight French centres as in other regions of the world. These variations in sperm parameters have been put in relation with environmental exposure to risk factors for spermatogenesis and sperm maturation as suggested from data of experimental studies, wildlife studies, and of the few human studies. Exposure to multiple, environmental and life style, reprotoxic risk factors is now recognised, and imposes multidisciplinary research. In this context, setting up such a kind of research, especially in prospective studies, is imperative. The national network of CECOS provides a unique tool to facilitate such studies, and to monitor the quality of sperm in France. This work could result in the implementation of important measures for public health.

Introduction

Depuis maintenant plus de 20 ans, la question de l'évolution de la qualité du sperme chez l'homme, ainsi que la question des facteurs causaux, sont débattues [1-5]. Plusieurs études font état d'une évolution temporelle, se traduisant par une altération des caractéristiques spermatozoïques au cours du temps, alors que d'autres, dans d'autres zones, ne montrent pas une telle évolution. Par ailleurs, des études de la faune sauvage indiquent des altérations de la fonction de reproduction mâle dans de nombreuses espèces, certaines de ces études mettant en évidence un lien avec des modifications environnementales [6;7]. Des pathologies de l'appareil génital de l'homme comme la cryptorchidie et l'hypospadias semblent en augmentation mais ces données sont aussi controversées [8]. Moins discutables est l'augmentation significative de l'incidence du cancer du testicule dans de nombreux pays développés, dont la France, au cours des dernières décennies (voir les articles de M. Walschaerts *et coll.*, et de Y. Kudjawa *et coll.* dans ce numéro). Dans ce contexte, le concept de syndrome de dysgénésie gonadique a été proposé par Skakkebaek [9]. Ce syndrome avait pour avantage de proposer une unicité causale aux différentes altérations pouvant être observées chez l'enfant ou l'adulte, mais son existence a été largement discutée et quelque peu nuancée, sinon mise en cause [4;5;10].

S'agissant de l'homme, la convergence de nombreux faits observés dans les espèces sauvages avec les résultats de plusieurs études épidémiologiques suggèrent une multicausalité à ces différentes pathologies, notamment le rôle associé de nombreux facteurs environnementaux et de style de vie lors de la mise en place et du développement de l'appareil génital en période périnatale, mais également lors de la puberté et au-delà. En France, plusieurs équipes se sont impliquées tant dans la recherche clinico-épidémiologique sur la santé reproductive de l'homme que dans la recherche expérimentale visant à mettre en évidence les possibles facteurs en cause et décrypter leurs mécanismes d'action cellulaires et moléculaires. Notamment, les Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme humains (Cecos) ont été à l'origine de plusieurs études sur l'évolution temporelle et les différences géographiques des caractéristiques spermatozoïques.

Cette synthèse a pour principal objectif de faire le point sur les études publiées portant sur les modifications temporelles et géographiques de la qualité du sperme, et de discuter brièvement les stratégies de recherche qui permettraient d'étayer les faits et les possibles conséquences en termes de santé publique.

Évolution temporelle des caractéristiques du sperme

Si, dans les années 1970 aux États-Unis, une éventuelle diminution de la qualité du sperme avait été évoquée [11], ce n'est que près de 20 ans plus tard qu'une nouvelle étude [12] a amené, cette fois-ci, la communauté scientifique à considérer sérieusement cette question. Cette étude, se fondant sur 61 articles publiés entre 1938 et 1990 ayant rapporté les valeurs moyennes du volume de l'éjaculat et de

la concentration en spermatozoïdes, autorisait l'analyse de l'évolution temporelle de ces caractéristiques chez près de 15 000 hommes en bonne santé et/ou féconds. Carlsen et ses collègues de l'équipe du professeur Skakkebaek du *Righospitalet* de Copenhague montraient ainsi que, pendant la période considérée, la concentration des spermatozoïdes diminuait de 1% environ par an, de 113 millions/ml en moyenne dans les années 1930 à 66 millions/ml en moyenne 50 ans plus tard. Ce travail a été très discuté : de multiples biais concernant la sélection des sujets, l'hétérogénéité géographique des populations considérées (biais de confusion), l'erreur de mesure sur les caractéristiques spermatozoïques, ainsi que des aspects concernant la méthodologie statistique ont été évoqués [1]. L'étude fut par la suite réactualisée selon une méthodologie légèrement différente, avec l'inclusion de 40 publications supplémentaires portant sur une période plus longue [2]. Cette nouvelle étude incluant de nouvelles publications et prenant en compte l'origine géographique des sujets, confirmait la baisse de la concentration spermatozoïde aussi bien en Amérique du Nord qu'en Europe.

En France : les études des Cecos

Trois études ont été menées en France grâce aux données sur les caractéristiques du sperme de candidats au don de sperme dans les Cecos. Depuis 1973, les Cecos recrutent, suivant les mêmes critères, les hommes en bonne santé, ayant déjà prouvé leur paternité, volontaires pour effectuer des dons de sperme pour aider des couples dont le partenaire masculin est infertile à devenir parents. Il faut aussi noter l'emploi d'une méthodologie commune dans ces différents centres pour l'analyse du sperme.

La première étude a été réalisée par l'équipe du Cecos de Paris-Bicêtre qui entreprit, au milieu des années 1990, l'analyse des caractéristiques du sperme (1^{er} éjaculat) de 1 351 hommes candidats à un don de sperme dans ce centre entre 1973 et 1992 [13]. Une baisse significative de la concentration de spermatozoïdes, de l'ordre de 2,1% par an, était notée chez ces hommes féconds, de 89×10^6 /ml en 1973 à 60×10^6 /ml en 1992. Le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat, meilleur reflet du rendement de la spermatogenèse, diminuait d'un tiers au cours de la période d'étude. Il existait aussi une diminution significative du pourcentage de spermatozoïdes mobiles et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Grâce à une analyse multivariée (régression linéaire multiple), les auteurs de cette étude montraient par ailleurs que ce phénomène était négativement associé à l'année de naissance des hommes : à âge égal et délai d'abstinence sexuelle égal, plus les hommes étaient nés récemment, moins bonne était la qualité de leur sperme (effet cohorte de naissance). Par exemple, le modèle mettait en évidence une concentration en spermatozoïdes prédictible chez un homme âgé de 30 ans de 102×10^6 /ml s'il était né en 1945 et de 51×10^6 /ml s'il était né en 1962.

La seconde étude a été réalisée au Cecos de Toulouse où l'analyse des données concernant les donneurs de sperme a été réalisée suivant la même méthodologie que dans l'étude du Cecos de Paris-Bicêtre [14], avec la prise en compte

du seul premier éjaculat de chaque donneur. La population de candidats au don de sperme était du même type que lors de l'étude des donneurs parisiens. Contrairement à l'étude parisienne, il n'était pas observé de diminution temporelle de la concentration de spermatozoïdes pour ce groupe de 302 hommes féconds résidant dans le Sud-Ouest durant la période étudiée (1977-1992). Toutefois, la concentration moyenne de spermatozoïdes sur l'ensemble des périodes d'étude était notablement plus basse à Toulouse ($83,1 \pm 68,4 \times 10^6$ /ml) qu'à Paris ($98,8 \pm 73,5 \times 10^6$ /ml). Le rapprochement de ces deux études réalisées à partir de groupes d'hommes comparables dont le sperme était analysé avec une méthodologie proche suggérait l'existence de différences régionales de la production spermatozoïde.

La troisième étude, publiée très récemment, a analysé les caractéristiques du sperme des candidats donneurs ($n=1 114$) s'étant présentés au Cecos de Tours de 1976 à 2009 [15]. Cette analyse sur une période de 34 ans a mis en évidence une diminution du nombre de spermatozoïdes de 443,2 à 300,2 millions dans l'éjaculat. Par ailleurs, des diminutions qualitatives étaient également notées sur la même période, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles passant de 64 à 44% et le pourcentage de spermatozoïdes vivants de 88 à 80%. Des modifications du pourcentage des spermatozoïdes de morphologie normale et de certaines anomalies ont également été constatées, mais l'interprétation de ces résultats doit être prudente tant l'acuité dans la lecture de ces paramètres morphologiques peut évoluer avec l'entraînement, la formation des opérateurs au fur et à mesure des contrôles de qualité. Malgré l'absence d'analyse multivariée intégrant l'âge et le délai d'abstinence, cette étude est particulièrement intéressante par sa durée.

Un regroupement des données, relativement riches, des centres de la Fédération française des Cecos est en projet, ce qui permettrait de donner du poids à l'étude des variations séculaires et de décrire les évolutions géographiques sur le territoire français.

Les études dans le monde

Depuis le milieu des années 1990, une trentaine d'études rétrospectives dans des populations d'hommes variées ont été réalisées de par le monde. Le tableau 1 rapporte les travaux sur les variations temporelles de la production du sperme chez l'homme. Seize études montrent une diminution de la concentration des spermatozoïdes avec le temps, alors que 12 études ne montrent pas d'évolution significative et cinq études montrent une augmentation de la concentration des spermatozoïdes avec le temps. Les différences dans le type de populations recrutées, la taille des échantillons, les périodes d'études, la prise en compte ou non dans l'analyse de covariables reconnues pour moduler la concentration de spermatozoïdes chez l'homme, rendent difficile une interprétation synthétique. Néanmoins, le nombre d'études publiées témoigne de l'intérêt de la communauté scientifique pour ce sujet.

Tableau 1 Aperçu des études rétrospectives sur la qualité du sperme publiées depuis 1995 dans le monde : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats principaux / **Table 1** Retrospective studies published on sperm characteristics worldwide since 1995: locations, study periods, populations, adjustment factors, and main results

Étude	Lieu	Période	Nombre d'hommes (nombre moyen/an)	Type de population*	Prise en compte des covariables âge, délai d'abstinence ¹	Concentration spermatozoïdes ²	Autres caractéristiques ³
Années 1960/1970							
Auger et coll., 1995 [13]	Paris (France)	1973-1992	1 351 (68)	CDSNS, pères	2	↓ ⁴	NS vol ↓mob ↓morph
Bujan et coll., 1996 [14]	Toulouse (France)	1977-1992	302 (19)	CDSNS, pères	2	NS	ND
Andolz et coll., 1999 [57]	Barcelone (Espagne)	1960-1996	22 759 (615)	INF	2	NS	↓vol ↑mob ↓morph
Vierula et coll., 1996 [58]	Turku (Finlande)	1967-1994	5 481 (196)	SFI et INF	2	NS	↓vol
Menchini Fabris et coll., 1996 [59]	Pise (Italie)	1970-1990	4 518 (215)	INF	0	↓	ND
Adamopoulos et coll., 1996 [60]	Athènes ⁵ (Grèce)	1977-1993	2 385 (88)	INF	1	↓ ¹⁰	ND
Van Waelegheem et coll., 1996 [61]	Gand (Belgique)	1977-1995	416 (22)	CDSNS, SFI	0	↓	NS vol ↓mob ↓morph
Nieschlag et Lerchl, 1996 [62]	Münster (Allemagne)	1977-1993	187 (11)	DR	0	NS	ND
Gyllenberg et coll., 1999 [63]	Copenhague (Danemark)	1977-1995	1 927 (101)	CDSNS, SFI	1	↑	↓mob
Fisch et coll., 1996 [64]	Minnesota (États-Unis)	1970-1994	662 (26)	PREV, pères et SFI	2	↑	NS vol NS mob
Fisch et coll., 1996 [64]	New York (États-Unis)	1972-1994	400 (17)	PREV, pères et SFI	2	↑	NS vol NS mob
Fisch et coll., 1996 [64]	Los Angeles (États-Unis)	1978-1994	221 (13)	PREV, SFI	2	↑	NS vol NS mob
Paulsen et coll., 1996 [65]	Seattle (États-Unis)	1972-1993	510 (23)	DR	0	NS	NS vol NS morph
Itoh et coll., 2001 [66]	Sapporo (Japon) ⁶	1975-1998	711 (30)	SFI et pères	0	NS	NSvol
Zheng et coll., 1997 [67]	Danemark	1968-1992	8 608 (344)	INF	2	↓ ⁴	NS vol ↓morph
Splingart et coll., 2012 [15]	Tours (France)	1976-2009	1 114	CDSNS, pères	0	↓	↓mob, morph
Années 1980							
De Mouzon et coll., 1996 [68]	France ⁷	1989-1994	7 714 (482)	PFOT	0	↓	ND
Zorn et coll., 1999 [69]	Ljubljana (Slovénie)	1983-1996	2 343 (167)	PFOT	2	NS	↓mob
Irvine et coll., 1996 [70]	Édimbourg (Royaume-Uni)	1984-1995	577 (48)	DR, pères et SFI	0	↓ ⁴	ND
Berling et Wolner-Hanssen, 1997 [71]	Suède (sud)	1985-1995	718 (65)	INF	1	↑	↓vol ↑mob ↑morph
Lackner et coll., 2005 [72]	Vienne (Autriche)	1986-2003	7 780 (432)	INF	0	↓	NS mob NS morph
Benshushan et coll., 1997 [73]	Jérusalem (Israël)	1980-1995	188 (12)	CDSNS, SFI	0	NS	↑vol ↓mob
Younglai et coll., 1998 [74]	Canada ⁸	1984-1996	48 968 (3766)	INF	0	↓	ND
Handelsman 1997 [75]	Sydney (Australie)	1980-1995	509 (32)	CDSNS, pères	0	NS	ND
Seo et coll., 2000 [76]	Corée	1989-1998	22 249 (2 225)	INF	0	NS	NS vol NS mob
Années 1990							
Rasmussen et coll., 1997 [77]	Odense (Danemark)	1990-1996	1 055 (151)	PFOT	0	NS	NS vol
Sripada et coll., 2007 [78]	Écosse (nord) (RU)	1994-2005	4 832 (403)	INF ⁹	2	↓	NS mob
Almagor et coll., 2003 [79]	Jérusalem (Israël)	1990-2000	2 638 (240)	INF	0	↓	↓mob
Adiga et coll., 2008 [80]	(Inde)	1993-2005	7 770	INF	0	↓	↓mob, morph
Shine et coll., 2008 [81]	(Nouvelle-Zélande)	1987-2007	975	CDSNS	2	↓	↓vol
Feki et coll., 2009 [82]	Sfax (Tunisie)	1996-2007	2 940 (245)	INF	2	↓	NS mob ↓morph
Jorgensen et coll., 2011 [83]	(Finlande)	1998-2006	856	SFI	2	↓	↓morph
Axelsson et coll., 2011 [84]	(Suède)	2000-2001 2008-2010	216 295	SFI	2	NS	NS

* CDSNS : candidats au don de spermatozoïdes non sélectionnés ; SFI : statut de fertilité inconnu ; INF : infécond ; DR : donneur de sperme pour la recherche ; PREV : pré-vasectomie ; PFOT : partenaires de femmes avec obstruction tubaire.

¹ 0=aucun ajustement ; 1=ajustement sur l'âge ou le délai d'abstinence ; 2=ajustement sur l'âge et le délai d'abstinence. ² ↓ diminution significative ; ↑ augmentation significative ; NS : pas de différence significative. ³ vol : volume de l'éjaculat ; mob : pourcentage de spermatozoïdes progressifs ; morph : pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. ⁴ Baisse avec année naissance plus récente. ⁵ Nombre total de spermatozoïdes mesuré dans 3 laboratoires différents à Athènes. ⁶ Comparaisons des deux périodes 1975-1980 vs. 1998. ⁷ Résultats de 77 centres. ⁸ Résultats de 11 centres d'exploration des infertilités du couple. ⁹ Sélection des hommes ayant plus de 20 millions/ml spermatozoïdes. ¹⁰ Nombre total de spermatozoïdes par éjaculat.

Source : d'après [8].

Différences géographiques

La confrontation des résultats des études portant sur les variations temporelles de la qualité du sperme indique des variations notables de la qualité moyenne du sperme humain d'une région du monde à l'autre dans des sous-populations grossièrement comparables [2;12]. Ces différences ont fait émerger le postulat qu'indépendamment de facteurs génétiques ou ethniques, ces variations pouvaient aussi être liées à des facteurs environnementaux.

En France : les études des Cecos

Une étude rétrospective réalisée au sein de huit Cecos a mis en évidence des différences régionales dans les paramètres du sperme [16] (figure, partie A). Cette étude a inclus 4 710 hommes féconds, en bonne santé, candidats au don de sperme. L'analyse multivariée incluant le délai d'abstinence, l'âge de l'homme et l'année de collection mettait en évidence des différences interrégionales. Ainsi, utilisant comme valeurs de référence arbitraire celles trouvées dans le Cecos parisien, le volume du sperme était significativement plus élevé en Basse-Normandie (4,3 ± 1,8 ml) et plus bas dans

le Sud-Ouest (3,2 ± 1,7 ml) ; le nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat était significativement plus élevé dans le Nord (398 ± 376x10⁶) et plus bas dans le Sud-Ouest (259 ± 183x10⁶). Le pourcentage de spermatozoïdes mobiles progressifs était significativement plus élevé dans la région bordelaise (69 ± 12%), et plus bas en Touraine (59 ± 15%). Lors de l'analyse multivariée, « à centre égal », c'est-à-dire pour l'ensemble des régions couvertes et pour la période considérée, une baisse temporelle du volume, de la concentration et du nombre total de spermatozoïdes dans l'éjaculat était notée (figure, partie B).

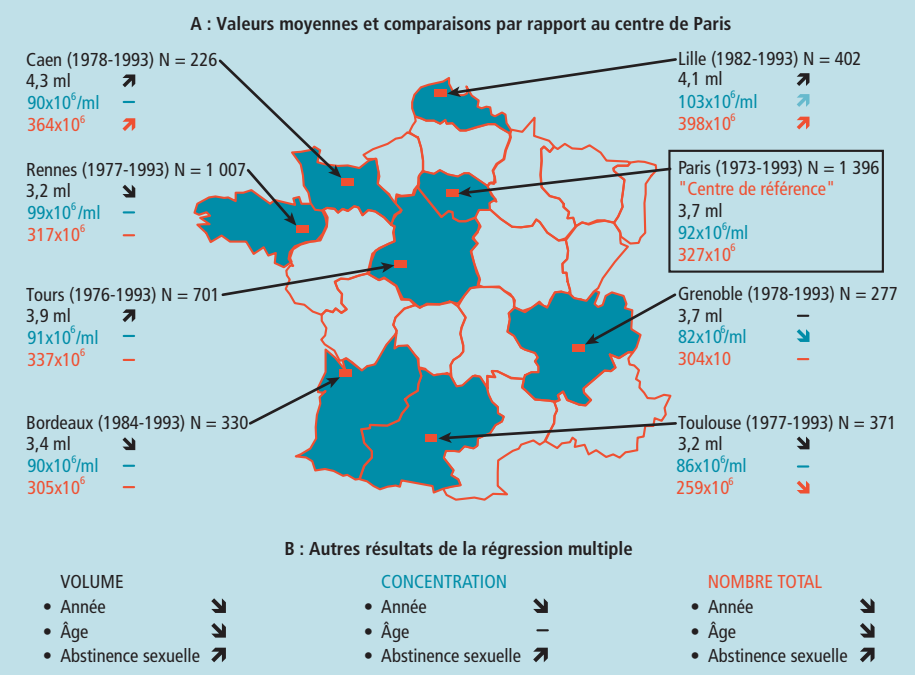
Les études dans le monde

Des études épidémiologiques de type transversal ont été menées afin de rechercher s'il existe des variations géographiques de la production et de la qualité spermatique en relation avec des facteurs divers, tels que les antécédents médicaux uro-génitaux, des facteurs de style de vie, des facteurs environnementaux généraux ou professionnels. La première recherche programmée de manière spécifique sur le sujet a été financée par l'Union européenne [17]. Elle a été menée dans quatre villes européennes : Turku (Finlande), Copenhague (Danemark), Édimbourg

(Royaume-Uni) et Paris. Les hommes recrutés étaient tous partenaires de femmes enceintes (donc ayant en principe fait récemment la preuve de leur fertilité). Les méthodes d'analyse du sperme utilisées dans les quatre centres étaient standardisées et ont fait l'objet d'un contrôle de qualité. Les principaux facteurs susceptibles de biaiser les résultats, comme l'âge ou le délai d'abstinence sexuelle précédant l'examen, ont pu être pris en compte dans l'analyse. Cette étude a mis en évidence des différences importantes de la quantité de spermatozoïdes : elle était la plus faible à Copenhague et la plus élevée à Turku. En procédant à une analyse détaillée ville par ville, il a été trouvé que, par rapport à Turku, le nombre de spermatozoïdes était significativement plus bas dans les trois autres villes ; en revanche, la mobilité des spermatozoïdes était plus faible à Paris que dans les autres villes.

Depuis, plusieurs études fondées sur une méthodologie similaire ont été publiées. La majorité d'entre elles indique des différences géographiques de la production et de la qualité spermatique (tableau 2). Pour l'essentiel ces études, en dépit de questionnaires très détaillés (caractéristiques sociodémographiques, mode de vie,

Figure Différences régionales en France. A. Variations géographiques des caractéristiques spermatisques ; B. Résultats de l'analyse en régression multiple indiquant une association significative / Figure Regional differences in France. A. Regional variations of sperm characteristics; B. Significant results of multiple regression analyses



Notes de lecture :
 A : caractéristiques spermatisques (volume de l'éjaculat, concentration en spermatozoïdes et nombre total de spermatozoïdes par éjaculat) chez des hommes féconds en bonne santé candidats au don de sperme dans différentes régions françaises au cours des années 1970, 1980 et 1990. Les flèches vers le haut ou vers le bas indiquent une différence significative avec les données de la région parisienne prises comme valeurs arbitraires de référence (comparaisons ajustées sur l'âge, l'année de prélèvement et le délai d'abstinence sexuelle avant l'analyse de sperme).
 B : résultats de l'analyse en régression multiple indiquant une association significativement négative avec l'année de prélèvement (3 variables), l'âge (2 variables) et une association significativement positive avec le délai d'abstinence sexuelle (3 variables).
 Source : d'après [16].

Tableau 2 Principales études sur les variations géographiques de la production et/ou de la qualité spermatique publiées depuis 1995 dans le monde : lieux, périodes d'étude, populations étudiées, facteurs d'ajustement, résultats / Table 2 Main studies published worldwide since 1995 on geographical variations in sperm characteristic: locations, study periods, population, adjustment factors, and results

Étude / Lieu	Période	Type d'étude	Type de population*	Prise en compte des covariables âge, délai d'abstinence	Différences ¹
Auger et Jouannet, 1997 [16] France Lille/Rennes/Caen/Paris/Bordeaux/Grenoble/Toulouse	1973-1992	Rétrospective	CDSNS, pères N=4 710	Oui	≠vol ≠con ≠mob
Fisch et coll., 1996 États-Unis [85] Californie/Minnesota/New York	1972-1994	Rétrospective	CDSNS, PREV, SFI N=400	Non	≠con
Jorgensen et coll., 2001 [17] Europe Édimbourg/Turku/Copenhague/Paris	1977-1992	Transversale	PFE N=1 082	Oui	ND
Iwamoto et coll., 2006 [86] Japon (Kawasaki/ Yokohama) vs. Europe (étude précédente)	1998	Transversale	PFE N=324	Oui	≠con ≠ntot ≠mob ≠morph
Swan et coll., 2003 [87] États-Unis Missouri/Minnesota/New York/ Californie	1999-2001	Transversale	PFE N=512	Oui	
Jorgensen et coll., 2002 [88] Danemark/Norvège/Finlande/Estonie	1997-2000	Transversale	C, HPG N=968	Oui	≠con ≠ntot (gradient est-ouest)
Punab et coll., 2002 [89] Lituanie/Estonie vs. étude précédente	1997-1999	Transversale	C, HPG N=393	Oui	≠con ≠ntot con et ntot > valeurs dans l'étude précédente
Tsarev et coll., 2005 [90] Lettonie vs. études précédentes	2004	Transversale	C N=133	Non	=con études précédentes sauf vs Danemark
Dhooge et coll., 2007 [91] Flandres Anvers (ville), Peer (campagne)	1970-1990	Transversale	HPG, SFV N=100	Non	=vol =con ≠ntot ≠morph
Paasch et coll., 2008 [92] Allemagne Hambourg/Liepzig	2003-2005	Transversale	C, SFI N=811	Non	=con ≠mob ≠morph

* CDSNS : candidats au don de spermatozoïdes non sélectionnés ; PREV : pré-vasectomie ; PFE : volontaires, partenaires de femme enceinte ; C : conscrits ; HPG : hommes volontaires de la population générale 20-40 tirés au sort contactés par courrier ; SFV : statut de fertilité variable ; SFI : statut de fertilité inconnu.
¹ Variations régionales : = pour « absence » ; ≠ pour « présence ». vol : volume de l'éjaculat ; con : concentration de spermatozoïdes 10⁶/ml ; mob : pourcentage de spermatozoïdes progressifs ; morph : pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux ; ntot : numération totale de spermatozoïdes dans l'éjaculat.
 Source : d'après [8].

expositions professionnelles, lieux de vie, utilisations de substances dans la vie quotidienne...), ne rapportent pas d'associations avérées avec de possibles facteurs de l'environnement.

Discussion et perspectives

Biais à prendre en compte

Les études rapportées ici témoignent de la diversité des populations étudiées, de la variabilité dans les choix méthodologiques et la taille des échantillons. Ces données doivent être analysées avec un regard critique concernant l'existence de possibles biais : biais de sélection des populations, taux de participation dans les études, biais concernant les méthodes d'analyse du sperme. L'âge de l'homme et le délai d'abstinence sont des variables pouvant modifier les caractéristiques du sperme. Toute étude portant sur les variations temporelles ou géographiques de la qualité du sperme devrait donc prendre en compte ces deux covariables d'ajustement, ce qui n'a pas été le cas dans de nombreuses études publiées. Les études rétrospectives sont par nature inappropriées pour répondre à la question des possibles facteurs de variation en cause. Les études faites dans des populations d'hommes consultant pour une infécondité primaire du couple sont *a priori* entachées d'un fort risque de biais de sélection. Il faut noter qu'aucun groupe d'hommes étudié n'est représentatif de la population générale, bien que certains groupes soient plus appropriés que d'autres si, au-delà du constat portant sur les modifications de la production et de la qualité spermatique, la question posée est celle de l'association entre les valeurs des caractéristiques du sperme et la probabilité de concevoir dans une période donnée. Ainsi, on classera par ordre d'intérêt décroissant les groupes d'hommes qui suivent : 1) hommes volontaires partenaires de couples arrêtant la contraception dans le but de procréer recrutés via les médias (« Fertility planners ») ; 2) partenaires de femmes enceintes ; 3) candidats au don de sperme ou hommes pères ; 4) hommes partenaires de femmes adressées en fécondation *in vitro* (FIV) pour obstruction tubaire ou hommes de statut de fertilité indéterminée ; 5) hommes consultant pour infécondité.

Possibles facteurs impliqués

Quoi qu'il en soit, l'observation de variations géographiques de la qualité du sperme et/ou les tendances temporelles soulèvent la question du ou des facteurs possiblement en cause. De nombreuses études épidémiologiques ont eu pour objectif de mettre en évidence l'impact de facteurs environnementaux sur la production de spermatozoïdes chez l'homme. Les résultats les plus probants concernent notamment des expositions professionnelles [18], et notamment l'exposition professionnelle au pesticide DBCP (dibromochloropropane) à des doses probablement élevées dans les années 1970, qui s'est révélée susceptible d'accroître fortement le risque d'azoospermie [19;20], l'exposition professionnelle au plomb inorganique [21] ou à d'autres composés chimiques comme les éthers de glycol [22-24], le dibromure d'éthylène [25] (autrefois utilisé comme additif dans l'essence et comme pesticide), le disulfide de carbone [26;27] ou certains pesticides [28;29]. Les rayonnements ionisants, l'exposition à des circonstances

pouvant entraîner une augmentation de la température scrotale [30-32], le stress [33-35] sont des facteurs de risque étudiés. Certains facteurs en relation avec le style de vie peuvent également être impliqués. Par exemple, le surpoids [36], qui peut avoir en partie une origine environnementale [37], ou l'exposition au tabac durant la vie intra-utérine : cette exposition a été associée à une diminution d'environ 20% de la concentration spermatique à l'âge adulte, par rapport à des hommes nés de mères non fumeuses durant la grossesse [38;39]. Plus récemment, il a été montré que lorsque la mère a fumé pendant la grossesse, il existe une diminution du nombre de cellules germinales et somatiques dans le testicule fœtal [40]. La consommation d'alcool pendant la grossesse aurait également un impact négatif sur la production de spermatozoïdes chez l'adulte [41]. La consommation importante de viande rouge durant la grossesse a aussi été identifiée dans une étude américaine comme facteur de risque d'une spermatogénèse diminuée chez l'adulte [42]. L'étude de l'implication, sur la fonction de reproduction, de certaines expositions à des composants forts répandus comme le bisphénol A, les phtalates, les retardateurs de flamme polybromés, les composés perfluorés et les parabènes a récemment fait l'objet d'une expertise collective de l'Inserm [43].

Les données expérimentales chez l'animal, les résultats des études dans la faune sauvage [6;7;44], les connaissances en toxicologie avec la mise en évidence de molécules pouvant avoir des effets par exemple anti-androgènes ou estrogéno-mimétiques parmi de nombreux composés chimiques, ont fait apparaître par ailleurs le rôle-clé des perturbateurs endocriniens [45-49] qui pourraient avoir une action *in utero* ou après la naissance.

Pour une lecture multi-exposition

Les conditions d'exposition de l'homme à des facteurs de risque potentiellement délétères pour sa fonction de reproduction sont multiples : a) environnementales générales *via* l'alimentation, les emballages alimentaires, la qualité de l'eau de consommation ou celle de l'air ambiant par exemple ; b) environnementales au travail pour certaines professions, comme l'exposition au plomb, à la chaleur ou à des agents phytosanitaires ; c) sans compter le possible impact défavorable de facteurs de style de vie comme par exemple le tabagisme ou le stress chronique. Si aucun modèle expérimental ne peut recréer les conditions d'exposition humaine, des études animales récentes axées sur la multi-exposition à des composés chimiques, à doses environnementales pertinentes pour l'homme, montrent le caractère additif, voire synergique, de cocktails de composés ayant des propriétés similaires (par exemple, anti-androgènes [50]) ou différentes [51], composés qui pris séparément à de telles doses ont peu ou pas d'effets. Au total, il est donc légitime de tenter de prendre en compte la multi-exposition dans les études épidémiologiques, ce qui s'avère particulièrement complexe.

Cela est particulièrement illustré dans le modèle présenté par R. Slama et coll. [52] : un calcul simple peut permettre de considérer ces résultats dans la perspective de la détérioration temporelle de la concentration spermatique.

Tableau 3 Exemple hypothétique de la variation de la concentration spermatique moyenne entre 1950 et 2000 en France chez les hommes de 30 ans (nés en 1920 et 1970) du fait de l'augmentation de la prévalence d'un facteur environnemental chez les femmes enceintes / *Table 3 Hypothetical example of variations in mean sperm concentration in France between 1950 and 2000 in 30 year-old men (born in 1920 and 1970) due to the increased prevalence of an environmental risk factor in pregnant women*

Année	Prévalence de l'exposition ^a	Concentration spermatique (millions/ml)		
		Non exposés	Exposés	Ensemble
1920	0%	100	80	$100 \times 1 + 0 \times 80 = 100$
1970	40%	100	80	$100 \times 0,6 + 80 \times 0,4 = 92$

^a Fréquence de l'exposition chez les femmes enceintes l'année considérée. Le facteur est supposé diminuer de 20% la concentration spermatique chez tous les hommes exposés *in utero* [52].

Plaçons-nous dans le cas d'un facteur environnemental apparu au cours du XX^e siècle, auquel aucune femme n'était exposée en 1920 et auquel 40% des femmes enceintes étaient exposées en 1970 ; supposons de plus que l'exposition intra-utérine à ce facteur entraîne systématiquement une diminution de 20% de la concentration spermatique et que la concentration spermatique moyenne des hommes âgés de 30 ans en 1950 était de 100 millions/ml ; ces hypothèses sont proches des connaissances actuelles sur l'effet de l'exposition intra-utérine au tabac ; supposons enfin que la prévalence d'un autre facteur influençant la concentration spermatique ne varie au cours du XX^e siècle : on peut alors estimer que la concentration spermatique moyenne des hommes âgés de 30 ans en 2000 serait de 92 millions/ml (tableau 3). Ceci correspond à une diminution de 8% de la concentration spermatique moyenne en 50 ans.

Cet exemple fait apparaître qu'un facteur ayant une influence conséquente sur la concentration spermatique au niveau individuel (-20%) et dont la prévalence aurait fortement augmenté durant 50 ans (+40%) ne pourrait entraîner qu'une relativement faible diminution de la concentration spermatique. Il faut donc supposer l'existence d'un nombre important de facteurs dont la prévalence aurait fortement augmenté sur la même période pour attendre une diminution de la concentration spermatique de l'ordre de grandeur de 50%. Ceci illustre qu'à moins de supposer l'existence d'un facteur ayant un impact majeur sur le sperme de l'individu exposé (par exemple, un impact au niveau de la spermatogénèse avec pour conséquence une diminution très importante de la production spermatique) et dont la prévalence aurait considérablement augmenté au cours des dernières décennies, c'est plutôt un ensemble de facteurs ayant chacun un impact limité au niveau individuel et agissant simultanément, voire en synergie, qui pourrait expliquer une diminution conséquente de la concentration spermatique au sein de la population. Ainsi, il est nécessaire d'adopter une approche réellement multifactorielle en épidémiologie, cherchant à estimer l'effet simultané d'un mélange de facteurs environnementaux. La toxicologie est en train de prendre un tel virage [50;53].

Un vif débat toujours présent

L'agence nationale de la santé danoise a récemment mis en ligne les résultats non publiés d'une étude prospective, d'une durée de 15 ans, réalisée chez des conscrits effectuant un prélèvement de sperme et une prise de sang lors de la visite médicale. Ces données ont été analysées par une équipe à l'insu de l'équipe qui menait la recherche et n'avait pas encore publié les résultats.

Cette analyse a été publiée sous forme d'un commentaire dans *Epidemiology* [3]. Si le procédé d'utilisation de ces données est discutable [54], il apparaît qu'aucun changement dans la concentration de spermatozoïdes n'a été noté au cours du temps, remettant en cause pour les auteurs de l'analyse le concept de diminution temporelle de la production de spermatozoïdes (on notera qu'une covariable importante comme le délai d'abstinence n'a pas été prise en compte). Cependant, cette analyse ne peut exclure une diminution antérieure à 1996 et, par ailleurs, il est important de noter les caractéristiques très basses de la concentration des spermatozoïdes chez ces hommes jeunes (valeurs médianes : 40-45 millions/ml). De telles concentrations sont anormalement basses et ne peuvent être considérées comme normales. Dans un commentaire récent dans la revue *Science*, R. Sharpe [55] précise, à propos des résultats danois, qu'il est temps de cesser de considérer comme normal de telles caractéristiques spermatiques chez l'homme, et d'en rechercher les causes, notamment dans les changements de modes de vie ou d'exposition. Une étude récente évoque une association entre caractéristiques spermatiques altérées et morbidité [56]. Le spermatozoïde, cellule unique, résultat d'un processus se mettant en place avant la naissance et se poursuivant à l'âge adulte, serait-il un indicateur de santé publique ?

Perspectives

Bien que le débat sur la diminution de la qualité du sperme chez l'homme soit loin d'être clos, l'ensemble des travaux menés, notamment sur les différences régionales, permettent de suspecter un rôle de l'environnement pris dans son sens le plus large (exposition prénatale, post-natale, modes de vie, habitus...) sur la fonction de reproduction masculine. L'homme, de par son mode de vie, son activité professionnelle, son alimentation, est forcément soumis non pas à un mais à de nombreux facteurs de risque qui peuvent éventuellement être impliqués dans l'altération de la fonction de reproduction. Il est donc actuellement admis que ces expositions simultanées sont probables et doivent être recherchées. En raison de l'impact potentiellement important en termes de santé publique, l'effort de recherche dans ce domaine doit être soutenu.

Dans ce contexte, les études doivent être poursuivies et il semble nécessaire de mettre en place en France une surveillance de la production et de la qualité spermatique parallèlement aux recherches fondamentales. Les modalités d'une telle surveillance devraient faire l'objet d'une réflexion pluridisciplinaire afin de définir et proposer un protocole standardisé au niveau national, voire européen. La France a l'avantage de posséder un réseau national de centres ayant un savoir-faire

en reproduction, clinique et biologique, ainsi qu'en conservation d'échantillons biologiques (CRB Germéthèque associé aux Cecos). Le réseau des Cecos constitue, de par la méthodologie commune utilisée pour l'analyse des caractéristiques spermatiques, un outil permettant de réaliser des études rétrospectives (par exemple : poursuite de l'étude sur les variations temporelles et les différences régionales [16] afin de rechercher si les mêmes tendances sont retrouvées), mais surtout des études prospectives. Ces dernières pourraient coupler les analyses spermatiques chez l'homme en bonne santé candidat donneur de sperme, mais également chez des volontaires en bonne santé, et l'analyse de marqueurs d'exposition (recherchés dans le sang, le plasma séminal et/ou les urines) et des polymorphismes génétiques de sensibilité aux toxiques. De telles études, qui devront tenir compte de la multi-exposition, prendre en compte les modes de vie, associeront entre autres les spécialistes de la reproduction, les épidémiologistes, les toxicologues et des spécialistes de l'environnement et s'appuieront sur les technologies de pointe les plus adaptées (telles que par exemple les approches « omiques » : transcriptomique, protéomique, métabolomique...). Ce n'est qu'avec une réelle volonté politique témoignant de l'intérêt pour de telles études que des réponses pourront être apportées aux questions posées et que des politiques de prévention pourraient être proposées [55].

Remerciements

Les auteurs tiennent particulièrement à remercier Rémy Slama, épidémiologiste, directeur de recherche Inserm, pour son modèle exposé dans le tableau 3 et ses commentaires.

Références

[1] Jouannet P, Wang C, Eustache F, Kold-Jensen T, Auger J. Semen quality and male reproductive health: the controversy about human sperm concentration decline. *APMIS*. 2001;109(5):333-44.

[2] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect*. 1997;105(11):1228-32.

[3] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology*. 2011;22(5):617-9.

[4] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod*. 2009;24(9):2053-60.

[5] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod*. 2010;25(2):295-307.

[6] Facemire CF, Gross TS, Guillette LJ, Jr. Reproductive impairment in the Florida panther: nature or nurture? *Environ Health Perspect*. 1995;103 Suppl 4:79-86.

[7] Guillette LJ, Jr, Pickford DB, Crain DA, Rooney AA, Percival HF. Reduction in penis size and plasma testosterone concentrations in juvenile alligators living in a contaminated environment. *Gen Comp Endocrinol*. 1996;101(1):32-42.

[8] Auger J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie*. 2011;217-23.

[9] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.

[10] James WH. Further grounds for abandoning the concept of testicular dysgenesis syndrome: a response to the paper of Akre and Richiardi (2009). *Hum Reprod*. 2010;25(4):1084-6.

[11] Nelson CM, Bunge RG. Semen analysis: evidence for changing parameters of male fertility potential. *Fertil Steril*. 1974;25(6):503-7.

[12] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.

[13] Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332(5):281-5.

[14] Bujan L, Mansat A, Pontonnier F, Mieuisset R. Time series analysis of sperm concentration in fertile men in Toulouse, France between 1977 and 1992. *BMJ*. 1996;312(7029):471-2.

[15] Splingart C, Frapsauce C, Veau S, Barthélémy C, Royère D, Guéris F. Semen variation in a population of fertile donors: evaluation in a French centre over a 34-year period. *Int J Androl*. 2011 Dec 13. doi: 10.1111/j.1365-2605.2011.01229.x.

[16] Auger J, Jouannet P. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Federation Francaise des Centres d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humains*. *Hum Reprod*. 1997;12(4):740-5.

[17] Jørgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, et al. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16(5):1012-9.

[18] Jensen TK, Bonde JP, Joffe M. The influence of occupational exposure on male reproductive function. *Occup Med*. 2006;56(8):544-53.

[19] Whorton D, Foliant D. DBCP: eleven years later. *Reprod Toxicol*. 1988;2(3-4):155-61.

[20] Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*. 1977;2(8051):1259-61.

[21] Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med*. 2002;59(4):234-42.

[22] Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, et al. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med*. 2008;65(10):708-14.

[23] Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality: a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med*. 2007;64(7):467-73.

[24] Welch LS, Schrader SM, Turner TW, Cullen MR. Effects of exposure to ethylene glycol ethers on shipyard painters: II. Male reproduction. *Am J Ind Med*. 1988;14(5):509-26.

[25] Ratcliffe JM, Schrader SM, Steenland K, Clapp DE, Turner T, Hornung RW. Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromide. *Br J Ind Med*. 1987;44(5):317-26.

[26] Lancranjan I, Popescu HI, Klepsch I. Changes of the gonadic function in chronic carbon disulphide poisoning. *Med Lav*. 1969;60(10):566-71.

[27] Meyer CR. Semen quality in workers exposed to carbon disulfide compared to a control group from the same plant. *J Occup Med*. 1981;23(6):435-9.

[28] Messaros BM, Rossano MG, Liu G, Diamond MP, Friderici K, Nummy-Jernigan K, et al. Negative effects of serum p,p'-DDE on sperm parameters and modification by genetic polymorphisms. *Environ Res*. 2009;109(4):457-64.

[29] Perry MJ. Effects of environmental and occupational pesticide exposure on human sperm: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2008;14(3):233-42.

[30] Mieuisset R, Bujan L. Testicular heating and its possible contributions to male infertility: a review. *Int J Androl*. 1995;18(4):169-84.

[31] Thonneau P, Bujan L, Multigner L, Mieuisset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod*. 1998;13(8):2122-5.

[32] Tiemessen CH, Evers JL, Bots RS. Tight-fitting underwear and sperm quality. *Lancet*. 1996;347(9018):1844-5.

[33] Auger J, Eustache F, Andersen AG, Irvine DS, Jørgensen N, Skakkebaek NE, et al. Sperm morphological defects related to environment, lifestyle and medical history of 1001 male partners of pregnant women from four European cities. *Hum Reprod*. 2001;16(12):2710-7.

[34] Fenster L, Katz DF, Wyrobek AJ, Pieper C, Rempel DM, Oman D, et al. Effects of psychological stress on human semen quality. *J Androl*. 1997;18(2):194-202.

[35] Fukuda M, Fukuda K, Shimizu T, Yomura W, Shimizu S. Kobe earthquake and reduced sperm motility. *Hum Reprod*. 1996;11(6):1244-6.

[36] Jensen TK, Andersson AM, Jørgensen N, Andersen AG, Carlsen E, Petersen JH, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril*. 2004;82(4):863-70.

[37] Karmaus W, Osuch JR, Eneli I, Mudd LM, Zhang J, Mikucki D, et al. Maternal levels of dichlorodiphenyl-dichloroethylene (DDE) may increase weight and body mass index in adult female offspring. *Occup Environ Med*. 2009;66(3):143-9.

[38] Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. *Hum Reprod*. 2005;20(9):2559-66.

[39] Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Storgaard L, Toft G, Olsen J, Bonde JP. Is prenatal exposure to tobacco smoking a cause of poor semen quality? A follow-up study. *Am J Epidemiol*. 2007;165(12):1372-9.

[40] Mamsen LS, Lutterodt MC, Andersen EW, Skouby SO, Sørensen KP, Andersen CY, et al. Cigarette smoking during early pregnancy reduces the number of embryonic germ and somatic cells. *Hum Reprod*. 2010;25(11):2755-61.

[41] Ramlau-Hansen CH, Toft G, Jensen MS, Strandberg-Larsen K, Hansen ML, Olsen J. Maternal alcohol consumption during pregnancy and semen quality in the male offspring: two decades of follow-up. *Hum Reprod*. 2010;25(9):2340-5.

[42] Swan SH, Liu F, Overstreet JW, Brazil C, Skakkebaek NE. Semen quality of fertile US males in relation to their mothers' beef consumption during pregnancy. *Hum Reprod*. 2007;22(6):1497-502.

[43] Inserm. Expertise collective. Reproduction et environnement. Paris: Inserm; 2011:713. Disponible à : <http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>.

[44] Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP. Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence. *Crit Rev Toxicol*. 1998;28(4):319-61.

[45] Cravedi JP, Zalko D, Savouret JF, Menuet A, Jegou B. Le concept de perturbation endocrinienne et la santé humaine. *Med Sci (Paris)*. 2007;23(2):198-204.

[46] Phillips KP, Tanphaichitr N. Human exposure to endocrine disrupters and semen quality. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2008;11(3-4):188-220.

[47] Norgil Damgaard I, Main KM, Toppari J, Skakkebaek NE. Impact of exposure to endocrine disrupters in utero and in childhood on adult reproduction. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2002;16(2):289-309.

[48] Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinization. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20(1):91-110.

[49] Skakkebaek NE. Endocrine disrupters and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res*. 2002;57 Suppl 243.

[50] Kortenkamp A. Low dose mixture effects of endocrine disrupters: implications for risk assessment and epidemiology. *Int J Androl*. 2008;31(2):233-40.

- [51] Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, *et al.* Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1272-9.
- [52] Slama R, Siroux V. Several time-varying risks factors are needed to influence the population mean of a biological parameter. *Epidemiology.* 2012 (sous presse).
- [53] Kortenkamp A. Ten years of mixing cocktails: a review of combination effects of endocrine-disrupting chemicals. *Environ Health Perspect.* 2007; 115 Suppl 198-105.
- [54] Spira A. Éditorial - Propriétés des données et baisse de la fertilité. A propos d'un conflit dano-danois...qui nous concerne tous. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2011;59(4):211-2.
- [55] Sharpe RM. Low sperm counts may be preventable. *Science.* 2011;333(6048):1380-1.
- [56] Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E. Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol.* 2009;170(5):559-65.
- [57] Andolz P, Bielsa MA, Vila J. Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period. *Hum Reprod.* 1999;14(3):731-5.
- [58] Vierula M, Niemi M, Keiski A, Saaranen M, Saarikoski S, Suominen J. High and unchanged sperm counts of Finnish men. *Int J Androl.* 1996;19(1):11-7.
- [59] Menchini-Fabris F, Rossi P, Palego P, Simi S, Turchi P. Declining sperm counts in Italy during the past 20 years. *Andrologia.* 1996;28(6):304.
- [60] Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, Andreou E, Karamertzanis M, Michopoulos J, *et al.* Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Reprod.* 1996;11(9):1936-41.
- [61] Van Waeleghem K, De Clercq N, Vermeulen L, Schoonjans F, Comhaire F. Deterioration of sperm quality in young healthy Belgian men. *Hum Reprod.* 1996;11(2):325-9.
- [62] Nieschlag E, Lerchl A. Declining sperm counts in European men--fact or fiction? *Andrologia.* 1996;28(6):305-6.
- [63] Gyllenberg J, Skakkebaek NE, Nielsen NC, Keiding N, Giwercman A. Secular and seasonal changes in semen quality among young Danish men: a statistical analysis of semen samples from 1927 donor candidates during 1977-1995. *Int J Androl.* 1999;22(1):28-36.
- [64] Fisch H, Goluboff ET, Olson JH, Feldshuh J, Broder SJ, Barad DH. Semen analyses in 1,283 men from the United States over a 25-year period: no decline in quality. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1009-14.
- [65] Paulsen CA, Berman NG, Wang C. Data from men in greater Seattle area reveals no downward trend in semen quality: further evidence that deterioration of semen quality is not geographically uniform. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1015-20.
- [66] Itoh N, Kayama F, Tatsuki TJ, Tsukamoto T. Have sperm counts deteriorated over the past 20 years in healthy, young Japanese men? Results from the Sapporo area. *J Androl.* 2001;22(1):40-4.
- [67] Zheng Y, Bonde JP, Ernst E, Mortensen JT, Egense J. Is semen quality related to the year of birth among Danish infertility clients? *Int J Epidemiol.* 1997;26(6):1289-97.
- [68] de Mouzon J, Thonneau P, Spira A, Multigner L. Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ.* 1996;313(7048):43; author reply 4-5.
- [69] Zorn B, Virant-Klun I, Verdenik I, Meden-Vrtovec H. Semen quality changes among 2343 healthy Slovenian men included in an IVF-ET programme from 1983 to 1996. *Int J Androl.* 1999;22(3):178-83.
- [70] Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ.* 1996;312(7029):467-71.
- [71] Berling S, Wolner-Hanssen P. No evidence of deteriorating semen quality among men in infertile relationships during the last decade: a study of males from Southern Sweden. *Hum Reprod.* 1997;12(5):1002-5.
- [72] Lackner J, Schatzl G, Waldhör T, Resch K, Kratzik C, Marberger M. Constant decline in sperm concentration in infertile males in an urban population: experience over 18 years. *Fertil Steril.* 2005;84(6):1657-61.
- [73] Benshushan A, Shoshani O, Paltiel O, Schenker JG, Lewin A. Is there really a decrease in sperm parameters among healthy young men? A survey of sperm donations during 15 years. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(6):347-53.
- [74] Younglai EV, Collins JA, Foster WG. Canadian semen quality: an analysis of sperm density among eleven academic fertility centers. *Fertil Steril.* 1998;70(1):76-80.
- [75] Handelsman DJ. Sperm output of healthy men in Australia: magnitude of bias due to self-selected volunteers. *Hum Reprod.* 1997;12(12):2701-5.
- [76] Seo JT, Rha KH, Park YS, Lee MS. Semen quality over a 10-year period in 22,249 men in Korea. *Int J Androl.* 2000;23(4):194-8.
- [77] Rasmussen PE, Erb K, Westergaard LG, Laursen SB. No evidence for decreasing semen quality in four birth cohorts of 1,055 Danish men born between 1950 and 1970. *Fertil Steril.* 1997;68(6):1059-64.
- [78] Sripada S, Fonseca S, Lee A, Harrild K, Giannaris D, Mathers E, *et al.* Trends in semen parameters in the northeast of Scotland. *J Androl.* 2007;28(2):313-9.
- [79] Almagor M, Ivnitzi I, Yaffe H, Baras M. Changes in semen quality in Jerusalem between 1990 and 2000: a cross-sectional and longitudinal study. *Arch Androl.* 2003;49(2):139-44.
- [80] Adiga S, Jayaraman V, Kalthur G, Upadhya D, Kumar P. Declining semen quality among south indian infertile men: a retrospective study. *J Hum Reprod Sci.* 2008;1(1):15-8.
- [81] Shine R, Peek J, Birdsall M. Declining sperm quality in New Zealand over 20 years. *N Z Med J.* 2008;121(1287):50-6.
- [82] Feki NC, Abid N, Rebai A, Sellami A, Ayed BB, Guermazi M, *et al.* Semen quality decline among men in infertile relationships: experience over 12 years in the South of Tunisia. *J Androl.* 2009;30(5):541-7.
- [83] Jørgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, *et al.* Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e37-48.
- [84] Axelsson J, Rylander L, Rignell-Hydbom A, Giwercman A. No secular trend over the last decade in sperm counts among Swedish men from the general population. *Hum Reprod.* 2011;26(5):1012-6.
- [85] Fisch H, Goluboff ET. Geographic variations in sperm counts: a potential cause of bias in studies of semen quality. *Fertil Steril.* 1996;65(5):1044-6.
- [86] Iwamoto T, Nozawa S, Yoshiike M, Hoshino T, Baba K, Matsushita T, *et al.* Semen quality of 324 fertile Japanese men. *Hum Reprod.* 2006;21(3):760-5.
- [87] Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, *et al.* Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect.* 2003;111(4):414-20.
- [88] Jørgensen N, Carlsen E, Nerømo I, Punab M, Suominen J, Andersen AG, *et al.* East-West gradient in semen quality in the Nordic-Baltic area: a study of men from the general population in Denmark, Norway, Estonia and Finland. *Hum Reprod.* 2002;17(8):2199-208.
- [89] Punab M, Zilaitiene B, Jørgensen N, Horte A, Matulevicius V, Peetsalu A, *et al.* Regional differences in semen qualities in the Baltic region. *Int J Androl.* 2002;25(4):243-52.
- [90] Tsarev I, Gagonin V, Giwercman A, Erenpreiss J. Sperm concentration in Latvian military conscripts as compared with other countries in the Nordic-Baltic area. *Int J Androl.* 2005;28(4):208-14.
- [91] Dhooge W, van Larebeke N, Comhaire F, Kaufman JM. Regional variations in semen quality of community-dwelling young men from Flanders are not paralleled by hormonal indices of testicular function. *J Androl.* 2007;28(3):435-43.
- [92] Paasch U, Salzbrunn A, Glander HJ, Plambeck K, Salzbrunn H, Grunewald S, Stucke J, *et al.* Semen quality in sub-fertile range for a significant proportion of young men from the general German population: a co-ordinated, controlled study of 791 men from Hamburg and Leipzig. *Int J Androl.* 2008;31(2):93-102.

Évolution de la concentration spermatique en France entre 1989 et 2005 à partir des données de la base Fivnat

Joëlle Le Moal (j.lemoal@invs.sante.fr)¹, Matthieu Rolland¹, Véréne Wagner¹, Jacques De Mouzon², Dominique Royère³

1/ Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

2/ Inserm et Fivnat, Université Paris Descartes, CHU Cochin-Port Royal, Service de gynécologie-obstétrique II et médecine de la reproduction, Paris, France

3/ Fivnat, Service de médecine et biologie de la reproduction ; UMR 6175 Physiologie de la reproduction et des comportements ; CHU Bretonneau, Tours, France

Résumé / Abstract

Introduction – Une baisse de la concentration spermatique a été mise en évidence dans le monde et en France dans certaines régions pour des périodes antérieures à 1994. L'exposition *in utero* à des perturbateurs endocriniens est suspectée de favoriser des troubles de la reproduction masculine, dont la baisse de la qualité du sperme. Afin d'actualiser la situation, nous avons mené une étude rétrospective sur l'évolution de la concentration spermatique en France métropolitaine entre 1989 et 2005, à partir de la base Fivnat.

Matériel et méthodes – Nous avons analysé l'évolution de la concentration spermatique des hommes de couples ayant fait une première tentative d'assistance médicale à la procréation ainsi que dans deux sous-échantillons, l'un se rapprochant de la population générale et l'autre des hommes fertiles. Nous avons utilisé un modèle non linéaire, ajusté sur l'âge, la technique et la saison lorsque la date était disponible. Nous avons inclus l'interaction entre temps et technique.

Résultats – Les tendances obtenues pour les hommes ayant eu recours à la FIV sont similaires dans les 3 populations, avec une évolution en 3 phases : une baisse de 1989 à 1994 (phase 1), une augmentation de 1995 à 2000 (phase 2), et une baisse de 2001 à 2005 (phase 3).

Discussion - conclusion – Les baisses en phase 1 et 3 sont en faveur d'une baisse réelle de la concentration spermatique pour ces périodes. Et l'éventualité d'une baisse en phase 2, possiblement masquée par l'évolution des techniques, n'est pas exclue. Ces résultats préliminaires, à interpréter avec prudence, devront être complétés par le suivi des autres indicateurs de la qualité du sperme (mobilité, morphologie).

Sperm count trend in France between 1989 and 2005 based on the FIVNAT database

Introduction – A decrease in sperm count was observed in many countries including France in periods prior to 1994. *In utero* exposure to endocrine disruptors is suspected to increase masculine reproductive disorders, such as a decrease in sperm quality. We conducted a retrospective study on the evolution of sperm count trends in metropolitan France between 1989 and 2005 using the database provided by FIVNAT.

Material and methods – We studied the evolution of the sperm count of men from couples having tried their first assisted reproductive technology treatment and two sub-samples, one close to the general population, and another one of fertile men. We used a non linear model adjusted for age, technique and season when the date was available. We included the interaction between time and technique.

Results – The trends obtained for men that did an IVF are similar in the three populations with an evolution in three phases: a decrease from 1989 to 1994 (phase 1), an increase from 1995 to 2000 (phase 2), and a decrease from 2001 to 2005 (phase 3).

Discussion - conclusion – Decreases in phase 1 and 3 argue for an effective decrease in sperm count for these periods. A decrease in phase 2 could be masked by technique evolution. These preliminary results are to be interpreted with caution and completed with the study of the evolution of motility and morphology.

Mots-clés / Key words

Fertilité masculine, tendances temporelles, concentration spermatique, assistance médicale à la procréation, France / Male fertility, time trends, sperm density, assisted reproductive technologies, France

Introduction

La première méta-analyse concluant à une baisse globale de la qualité du sperme humain depuis 50 ans dans les pays industrialisés [1], l'observation d'anomalies de la reproduction dans la faune sauvage au voisinage de sites particulièrement pollués [2] et l'ouvrage *Our stolen future* [3] ont alimenté dans les années 1990 un débat sur une baisse de la qualité du sperme et son éventuel lien avec l'environnement.

En 2001, le Danois Niels Skakkebaek [4] a émis l'hypothèse que cette baisse était l'une des manifestations d'un trouble du développement des organes génitaux masculins durant la période fœtale, le syndrome de dysgénésie testiculaire. Les autres manifestations de ce syndrome, dont l'existence est toujours discutée, sont les malformations urogénitales du petit garçon (cryptorchidie et hypospadias) et le cancer du testicule, les trois composantes du syndrome pouvant être associées à des degrés divers. Ce syndrome serait la conséquence d'une exposition de la mère à des substances chimiques qui interfèrent avec le fonctionnement des glandes endocrines, les perturbateurs endocriniens.

En France, les études réalisées chez des donneurs de sperme des Centres d'étude et de conservation des œufs et du sperme (Cecos)

ont mis en évidence une baisse de la qualité du sperme dans certaines régions comme Paris [5]. Une étude réalisée en France chez des hommes partenaires de couples faisant appel à l'assistance médicale à la procréation (AMP) a également montré une baisse de la qualité du sperme sur la période 1989-1994, particulièrement marquée chez les hommes nés après 1950 [6]. Des disparités géographiques ont par la suite été observées au niveau français [7] et européen [8]. De telles variations ont également été observées outre-Atlantique [9].

La question d'un retentissement des expositions chimiques, à faibles doses mais ubiquitaires, sur la baisse de la qualité du sperme humain, en particulier dans la période récente, reste discutée [10]. La présente étude avait pour objectif de décrire l'évolution temporelle de la qualité du sperme en France, mesurée par les paramètres du spermogramme, notamment depuis les études réalisées dans les années 1990.

Pour pouvoir étudier de façon rétrospective cette évolution, il était nécessaire de disposer d'une base de données de spermogrammes couvrant une période suffisamment longue et diversifiée géographiquement. Nous avons choisi d'étudier les données de l'association

Fivnat¹, qui a enregistré, de 1985 à 2005, pour chaque tentative d'AMP réalisée dans des centres volontaires et répartis sur l'ensemble du territoire français métropolitain, une fiche d'information sur les couples concernés. À partir de 1989, figuraient systématiquement dans ces fiches les résultats de deux spermogrammes des partenaires masculins de ces couples. L'exhaustivité de cette base est estimée, suivant les années, de 40 à 70% de l'ensemble des centres pratiquant des AMP. Cet échantillon rétrospectif comporte des hommes fertiles et infertiles, parmi lesquels nous avons étudié spécifiquement certaines sous-populations ayant des caractéristiques particulières permettant de consolider une extrapolation des résultats à l'ensemble de la population.

Le profil des hommes présents dans la base Fivnat a évolué au cours du temps :

- entre 1989 et 1994, la pratique de la fécondation *in vitro* (FIV), initialement limitée aux indications d'infertilité féminine, s'est progressivement élargie à certaines indications masculines. Des hommes moins fertiles ont donc progressivement intégré l'échantillon ;

¹ <http://fivnat.fr.pagesperso-orange.fr/>

- en 1994 est apparue la technique de l'injection d'un spermatozoïde dans l'ovule (ICSI - *Intra Cytoplasmic Sperm Injection*), alors qu'auparavant dominait la FIV « classique », qui met en présence l'ovule et un grand nombre de spermatozoïdes. L'ICSI a été introduite progressivement à partir de cette date, pour prendre en charge dans un premier temps les infertilités masculines sévères. De ce fait, l'effectif global d'hommes avec un sperme de très mauvaise qualité a augmenté, les couples auxquels ils appartenaient faisant auparavant appel à du sperme de donneur ou à d'autres solutions que l'AMP. Ensuite, les indications de l'ICSI se sont progressivement élargies et il y a eu un transfert progressif vers l'ICSI de couples auparavant traités par FIV, avec des hommes de plus en plus fertiles tournés vers l'ICSI. Dans le même temps, les hommes restant orientés vers la FIV classique devaient eux-mêmes avoir un profil de plus en plus fertile.

Nous avons donc étudié l'évolution temporelle de la qualité du sperme d'hommes de la base Fivnat, en prenant en compte l'évolution de la technique d'AMP afin d'argumenter ou non une baisse, compatible avec l'hypothèse de Skakkebaek ou avec d'autres causes à approfondir.

Méthodes

Données

L'étude a porté sur l'ensemble des partenaires masculins de couples ayant fait l'objet d'une tentative de FIV ou d'ICSI enregistrée sous forme de fiche dans la base Fivnat entre le 1^{er} janvier 1989 et le 31 décembre 2005 avec les critères suivants :

- présence des données du spermogramme ;
- première tentative pour éviter un biais de sélection lié aux échecs de tentatives précédentes ;
- utilisation du sperme éjaculé frais du conjoint, pour éviter les biais liés à l'élargissement des indications de l'AMP aux azoospermies (spermatozoïdes prélevés chirurgicalement dans le testicule et l'épididyme) ou aux indications spécifiques du sperme congelé.

L'indicateur du spermogramme que nous avons retenu dans ce travail est la concentration spermatique en millions de spermatozoïdes par ml (spz/ml).

Pour chaque homme, deux spermogrammes étaient disponibles : celui du bilan, réalisé par un laboratoire spécialisé dans les 6 mois précédant la tentative, et celui de la tentative, réalisé au centre d'AMP le jour de la tentative. Pour le spermogramme tentative, la date du prélèvement était renseignée, alors que pour le spermogramme bilan, seule l'année du prélèvement était disponible. Ces deux spermogrammes ont été analysés séparément.

Les autres paramètres que nous avons exploités sont l'âge de l'homme, qui est un facteur de confusion connu ; le bilan d'infécondité du couple et l'état des trompes de la femme pour sélectionner deux sous-échantillons de la population ; la technique d'AMP utilisée et la date de la tentative. L'étude a porté sur les fiches complètes pour ces paramètres.

Populations étudiées

L'étude a été réalisée d'abord sur l'intégralité de l'échantillon Fivnat (échantillon A), puis sur deux

sous-échantillons. Ces sous-échantillons ont été constitués pour s'affranchir le plus possible des biais potentiels liés à l'évolution des techniques, se rapprocher de la population générale et valider les différents résultats.

Le premier sous-échantillon (échantillon B) est constitué des hommes dont la conjointe avait les deux trompes obturées ou absentes, et ne pouvait donc procréer naturellement. Cet échantillon, sans critère de sélection sur la qualité du sperme, et donc sur la fertilité de l'homme, peut être considéré comme le plus proche de la population générale.

Le deuxième sous-échantillon (échantillon C) est constitué des hommes dont le bilan de l'infertilité du couple concluait à une indication exclusivement féminine : stérilité tubaire partielle ou complète ou endométriose, et spermogramme normal. Il est donc constitué d'hommes considérés fertiles et est certainement celui le moins modifié par l'arrivée et l'évolution de l'ICSI.

Analyse statistique

Pour chacun des 3 échantillons et pour chacun des 2 spermogrammes, une régression de la concentration spermatique en fonction du temps a été effectuée en ajustant sur l'âge et la technique. Une interaction entre la technique et le temps a été introduite dans le modèle pour prendre en compte l'évolution des indications des techniques.

Afin de prendre en compte une éventuelle relation non linéaire entre la variable à expliquer (concentration spermatique) et les variables explicatives (saison, temps, âge, technique), un modèle additif généralisé a été utilisé. La modélisation de la variable explicative « temps » par une fonction appelée spline pénalisée [11] a permis de contrôler à la fois la saisonnalité et la tendance. Cela permet d'observer l'évolution temporelle de la variable étudiée. Enfin, les variables explicatives « âge » et « technique » ont également été introduites dans le modèle.

Pour que l'hypothèse de la normalité des résidus (écart entre les données observées et prédites) de notre modèle soit vérifiée, une transformation

Box-Cox a été appliquée à la concentration en sperme. La méthode de Box-Cox permet de trouver automatiquement une transformation raisonnable de la variable dépendante en se servant des données.

Les modèles ont été validés à l'aide d'un ensemble d'outils graphiques. L'observation du graphe des résidus permet de vérifier si la tendance et la saisonnalité disparaissent de la série sanitaire, la comparaison du graphe de la série prédite par le modèle et du graphe de la série observée permet de juger de la qualité de la modélisation. La forme de la relation partielle de chaque facteur avec la concentration spermatique peut également être visualisée sur un graphique.

Finalement, pour quantifier la tendance observée, nous avons calculé un pourcentage d'évolution de la concentration spermatique pour chacune des phases de la tendance.

L'ensemble des analyses a été réalisé au moyen du logiciel R 2004 (*R Development Core Team*) en utilisant le package *mgcv* [13].

Résultats

La base Fivnat contenait 441 412 fiches pour la période allant du 1^{er} janvier 1989 au 30 décembre 2005. Cette étude a porté sur les 154 721 premières tentatives de chaque couple avec sperme éjaculé frais. Ces fiches provenaient de 126 centres répartis sur 51 départements de France métropolitaine. Le nombre de centres a varié de 55 en 1989 à 41 en 2005 avec un pic à 86 en 1993 (figures 1 et 2).

Les effectifs des échantillons A, B et C sont détaillés dans le tableau 1. L'âge médian des hommes dans les 3 échantillons était de 34 ans, avec un écart interquartile de [31-38] pour A et C et de [31-39] pour B.

La distribution des concentrations (figure 3) montrait pour l'échantillon A une grande proportion de sujets présentant une concentration basse. Dans l'échantillon B et plus encore dans l'échantillon C, les hommes présentaient des concentrations spermatiques plus élevées. Les modes (et moyennes) respectifs pour les

Figure 1 Nombre de centres d'AMP ayant envoyé leurs tentatives à la base Fivnat entre 1989 et 2005, France / Figure 1 Number of ART centres that registered their attempts in the FIVNAT database between 1989 and 2005, France

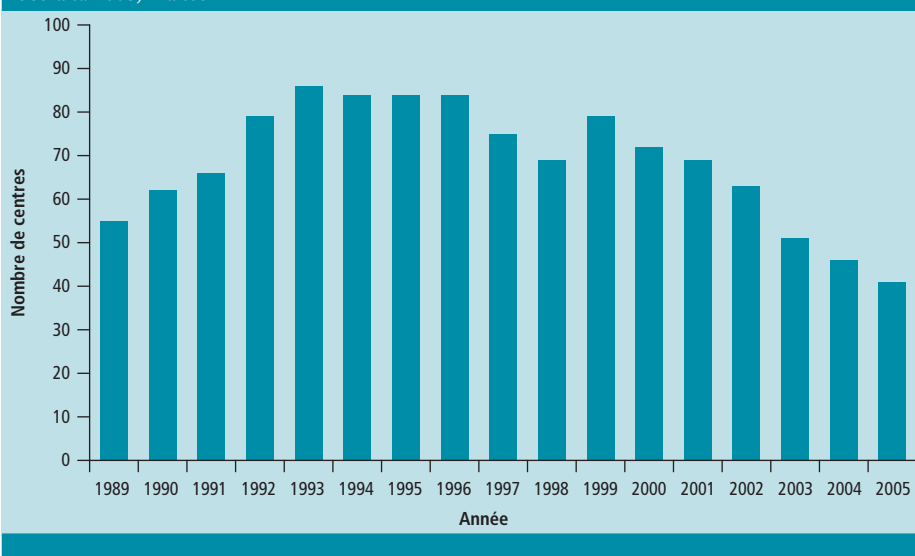
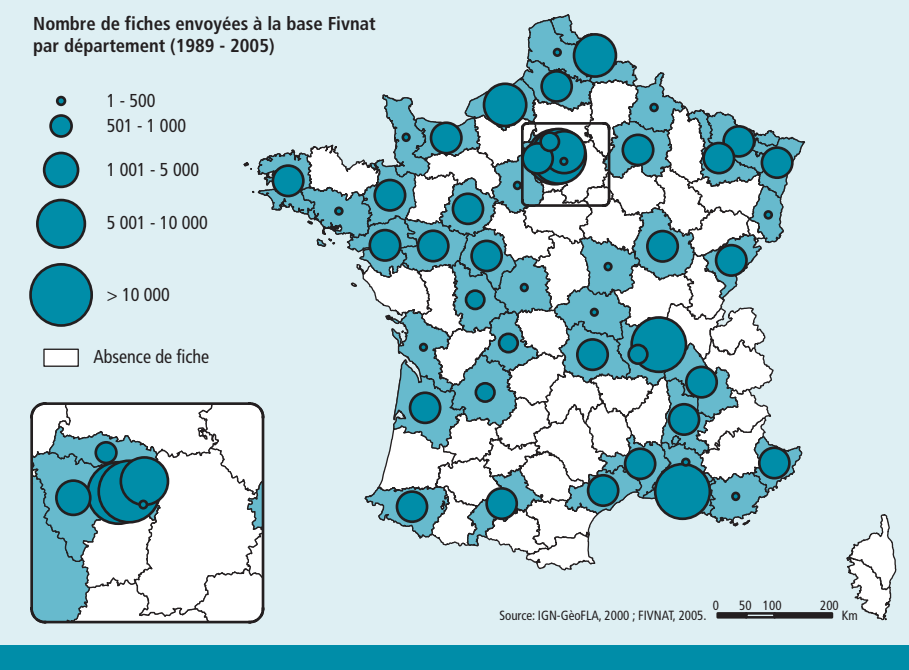


Figure 2 Couverture géographique des centres d'AMP ayant participé à la base Fivnat de 1989 à 2005, France / Figure 2 Geographic coverage of ART centres that registered attempts in the FIVNAT database between 1989 and 2005, France



3 échantillons A, B et C étaient respectivement de 4,1 (moyenne 54,7) millions de spz/ml, 44,5 (75,5) et 48,1 (87,9). Pour chacune des populations, les distributions étaient similaires pour le spermogramme du bilan et celui de la tentative.

On voit sur la figure 4 que l'évolution de la répartition des techniques entre FIV et ICSI est différente pour les 3 échantillons A, B et C. Cette répartition a évolué par paliers en 3 phases, bien visibles pour l'échantillon A, pour lequel on est passé de 93,1% de FIV en 1989 à 58,2% en 2005 :

- phase 1 : relative stabilité du rapport entre les deux techniques jusqu'en 1994 ;
- phase 2 : chute rapide, puis moindre de la proportion des FIV au bénéfice des ICSI jusqu'en 2000 ;
- phase 3 : relative stabilisation de ces proportions entre 2000 et 2005, avec de légères fluctuations.

Pour l'échantillon B, l'évolution de la répartition des techniques présentait le même profil, mais beaucoup moins marqué, les FIV restant

la technique principalement utilisée. Pour cette population, on est passé de 99,7% de FIV à 82,4%. Pour l'échantillon C, l'évolution était encore moins marquée et la proportion de FIV est restée très élevée par rapport aux ICSI avec 96,4% de FIV en 1989 et 91,4% en 2005.

Pour les 3 échantillons, nous avons observé chez les hommes dont le couple a bénéficié d'une FIV (figure 5), une évolution similaire de la concentration spermatique, en 3 phases, qui correspondent à celles mises en évidence dans la partie descriptive de l'évolution de la FIV par rapport à l'ICSI (figure 3) :

- une baisse durant 6 ans de 1989 à 1994 (phase 1) ;
- une augmentation durant 6 ans de 1995 à 2000 (phase 2) ;
- une baisse durant 5 ans de 2001 à 2005 (phase 3).

Pour tous ces modèles, sauf pour le spermogramme tentative de l'échantillon B, les croissances et décroissances de chacune des 3 phases étaient statistiquement significatives.

Tableau 1 Nombre de fiches utilisées pour l'analyse des spermogrammes bilan et tentative des échantillons A, B et C et distribution de l'âge des hommes. Base Fivnat, 1989–2005, France / Table 1 Number of records used for the analysis of fertility checkups and attempt spermograms of samples A, B and C and men's age distribution. FIVNAT database, 1989–2005, France

	Échantillon A	Échantillon B	Échantillon C
Nombre total de fiches de premières tentatives	152 377	26 586	38 836
Fiches complètes ^a	141 095	24 092	34 650
Bilan avec variables^b renseignées	120 586	21 233	28 746
FIV	87 798 (72,8%)	19 993 (94,2%)	27 853 (96,9%)
ICSI	31 508 (26,1%)	1 190 (5,6%)	840 (2,9%)
2 techniques réalisées	1 208 (1,1%)	50 (0,2%)	53 (0,2%)
Tentative avec variables^b renseignées	123 638	21 095	30 824
FIV	89 853 (72,8%)	19 896 (94,3%)	29 571 (95,9%)
ICSI	32 539 (26,3%)	1 150 (5,5%)	1 195 (3,9%)
2 techniques réalisées	1 246 (1,0%)	49 (0,2%)	58 (0,2%)
Âge moyen ; Q1 ; médiane ; Q3	35,1 ; 31 ; 34 ; 38	35,2 ; 31 ; 34 ; 39	35,0 ; 31 ; 34 ; 38

^a Âge, technique, date. ^b Numération, âge, technique, date.

Chez les hommes dont le couple a bénéficié d'une ICSI, on observe, pour l'échantillon A, une évolution biphasique, avec une baisse de la concentration spermatique du début de la généralisation de la technique (1994) à 1997, puis une augmentation jusqu'en 2005. Pour les échantillons B et C, l'intervalle de confiance est large, la concentration spermatique semble augmenter ou se stabiliser (échantillon B) en deuxième phase.

Discussion – conclusion

Les pourcentages d'évolution discutés sont calculés pour un homme ayant l'âge moyen de chaque échantillon. Néanmoins, pour tout homme de 18 à 70 ans, la tendance et la significativité sont les mêmes, seule la valeur des pourcentages change légèrement avec l'âge (effet âge non montré).

Parmi les hommes ayant bénéficié d'une FIV au sein de l'échantillon A, la baisse observée dans la phase 1, durant laquelle l'ICSI n'existait pas ou était très marginale (la première ICSI a été réalisée en 1992), est d'ampleur importante : 29,2% pour le spermogramme tentative et 27,5% pour le bilan. Elle est au moins en partie liée au fait que la FIV, initialement indiquée pour le traitement de l'infertilité féminine d'origine tubaire, a progressivement été aussi utilisée pour des infertilités masculines, comme le confirme l'évolution des indications dans la base Fivnat (données non montrées). Ceci a eu pour conséquence que des hommes ayant des concentrations spermatiques de plus en plus basses étaient inclus dans l'échantillon. L'augmentation observée dans la phase 2 pourrait correspondre à la montée en charge de la technique de l'ICSI, d'abord réservée aux hommes avec des concentrations très basses qui ne pouvaient auparavant prétendre à la FIV. Au vu de son meilleur taux de réussite, la technique a été graduellement proposée plus largement à des hommes moins hypofertiles, partenaires de couples qui réalisaient auparavant une FIV. En phase 3, la baisse modérée, mais significative, de 3,9% (sperme de la tentative) et 4,7% (sperme du bilan) est inattendue. En effet, durant cette période où la répartition entre les deux techniques est relativement stable (figure 3), la concentration spermatique des hommes pour lesquels on continuait à choisir la FIV en première intention aurait donc dû se stabiliser, ou éventuellement continuer à augmenter, si un transfert résiduel entre les deux techniques persistait.

Dans l'échantillon B des hommes partenaires de couples dont la femme est totalement stérile, qui se rapproche le plus de la population générale, on observe en phase 2 une augmentation de la concentration spermatique d'ampleur bien moindre que pour l'échantillon A : 5,8% (tentative) et 14,5% (bilan). Ceci est cohérent avec le fait que l'échantillon B, dont la majorité des hommes ont des concentrations spermatiques compatibles avec une indication de FIV, est moins touché par l'évolution de la technique et par le transfert d'hommes peu fertiles vers l'ICSI (figure 4). De même, l'ampleur de la baisse observée en phase 1 est inférieure à celle observée dans l'échantillon A, mais elle reste importante (-19,9% pour le spermogramme tentative et -17,3% pour le spermogramme bilan). Une partie de cette baisse est probablement liée au

Figure 3 Distribution (en densité de probabilité) des concentrations spermatisques (en millions/ml) des hommes des échantillons A, B et C pour le spermogramme bilan, base Fivnat 1989-2005, France / *Figure 3* Density probability of sperm count (in millions per ml) for men from samples A, B and C for the fertility check-up spermogram, FIVNAT database, 1989-2005, France

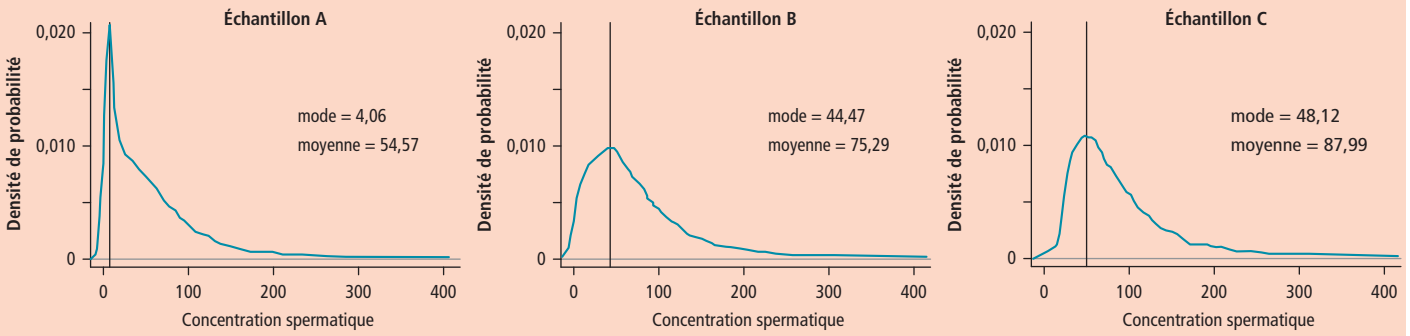


Figure 4 Évolution du pourcentage de premières tentatives réalisées avec une FIV et une ICSI en fonction du temps sur la période 1989-2005 pour les échantillons A, B et C, base Fivnat, France / *Figure 4* Trends in the percentage of first attempts using an IVF or an ICSI based on time between 1989 and 2005 for samples A, B and C, FIVNAT database, France

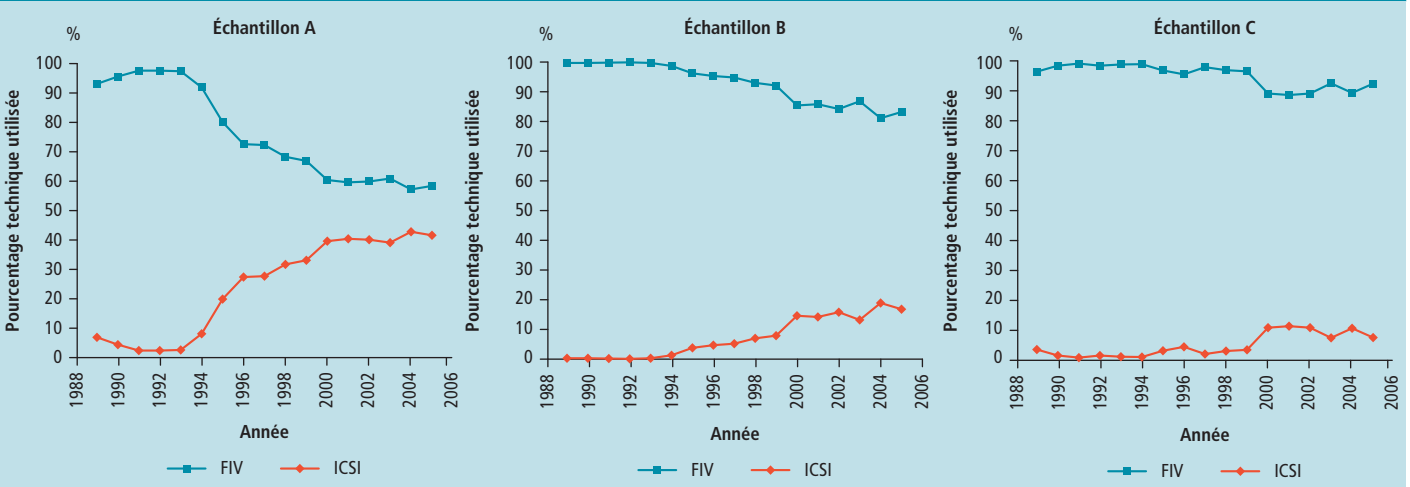
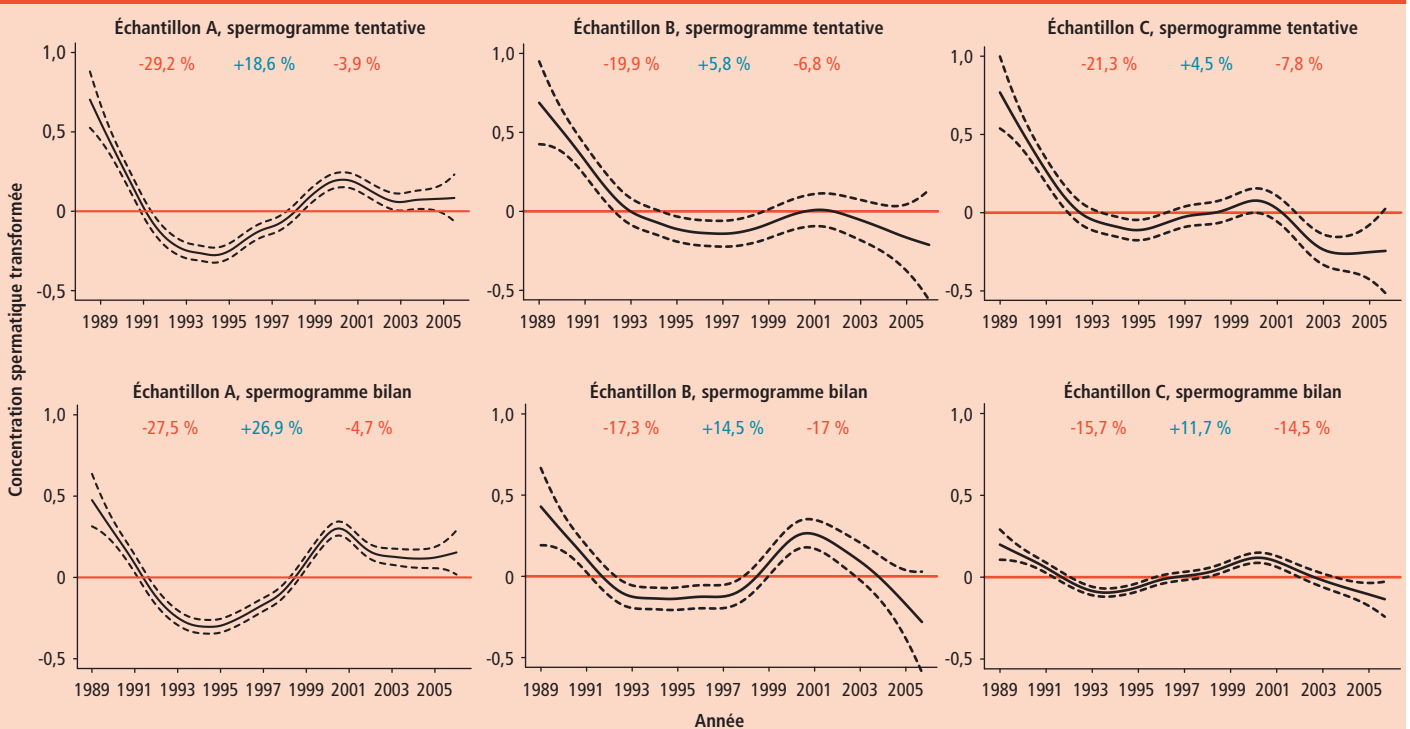


Figure 5 Courbes modélisant, pour les hommes partenaires de couples ayant eu une FIV (base Fivnat), l'évolution de la concentration spermatisque en unité transformée par Box-Cox de 1989 à 2005, en France. Le pourcentage d'évolution pour chacune des 3 phases (1989-1994, 1995-2000, 2001-2005) est calculé sur les valeurs en millions de spz/ml des concentrations pour un homme ayant l'âge moyen de chaque échantillon / *Figure 5* Trends for men from couples having received an IVF treatment (FIVNAT data base), of sperm count in Box-Cox transformed unit from 1989 to 2005, in France. The percentage of evolution for each of the 3 phases (1989-1994, 1995-2000, 2001-2005) was calculated on the sperm count values in million per ml for an average aged man in each sample



même phénomène que celui observé dans la population A ; elle devrait cependant être faible puisque les hommes de l'échantillon B ont un profil proche de la population générale et que la plupart d'entre eux pouvaient être acceptés pour une FIV en début de période. L'importance de cette baisse semble donc liée à un autre phénomène que l'évolution des indications. En phase 3, et à la différence des deux phases précédentes, la tendance à la baisse dans l'échantillon B est de plus grande ampleur que dans l'échantillon A, car potentiellement moins compensée que dans ce dernier par le phénomène de transfert de la FIV vers l'ICSI de certains hommes fertiles. Cette baisse plus accentuée dans l'échantillon B est, au final, cohérente avec l'hypothèse d'une baisse dans la population générale.

Dans l'échantillon C, composé d'hommes par définition fertiles, on observe à peu près le même phénomène que dans l'échantillon B : des baisses statistiquement significatives en phase 1 et 3 et une augmentation en phase 2. Les baisses sont plus importantes que celle observée dans l'échantillon B, alors que l'augmentation est de moindre amplitude que celle observée dans l'échantillon B. Ce résultat confirme que l'influence de l'évolution des indications est encore moins marquée.

Le nombre de spermogrammes que nous avons pris en compte est à notre connaissance l'un des plus importants pour des études rétrospectives de ce type, réalisées dans une population d'hommes partenaires de couples infertiles. Nos résultats confirment des tendances clairement non linéaires de l'évolution de la concentration spermatique des hommes étudiés au cours de la période 1989-2005. Nous avons analysé deux spermogrammes pour chaque homme, et les tendances observées sont tout à fait similaires pour les deux spermogrammes, ce qui montre que les variations intra-individuelles, que l'on sait importantes, ne modifient pas les tendances temporelles.

Notre étude comporte plusieurs limites. La population étudiée n'est pas représentative de la population générale. Toutefois, il est très difficile d'obtenir des échantillons représentatifs pour le prélèvement de sperme car, même quand les sujets sont tirés au sort, le taux d'acceptabilité est toujours faible, ce qui constitue un biais de recrutement inévitable. Un biais de recrutement existe aussi lorsqu'on étudie une population de donneurs de sperme, dont le profil est particulier. Nous avons considéré que l'étude des tendances de la concentration spermatique au sein de certains échantillons d'une population

d'hommes appartenant à des couples infertiles pouvait constituer un indicateur de l'évolution de la qualité du sperme en France, d'autant plus que nous avions accès à une base de données très importante, diversifiée géographiquement, sur une période continue de 16 ans.

Nous n'avons pas pu ajuster notre modèle sur la durée d'abstinence, qui est un facteur important de variation de la concentration spermatique. Nous avons fait l'hypothèse que les hommes avaient respecté la recommandation d'une durée d'abstinence comprise entre 2 et 5 jours avant le prélèvement, et que l'observance de cette recommandation n'avait pas varié dans la période étudiée. Nous avons également fait l'hypothèse que les techniques de mesure de la concentration spermatique n'avaient pas sensiblement changé au cours de la période d'étude, de même que les critères diagnostiques des pathologies féminines prises en compte (stérilité tubaire, endométriose) et les critères utilisés pour statuer sur une indication féminine isolée. Les experts en AMP consultés n'ont pas identifié de raison majeure pour remettre en cause ces hypothèses. D'autres facteurs comme le stress, la profession, le tabagisme, l'indice de masse corporelle ou les infections n'ont pas pu être pris en compte, et il n'est ainsi pas possible d'exclure que leurs évolutions temporelles soient en partie responsables des évolutions observées pour la qualité du sperme.

En conclusion, la cohérence des résultats observés dans les échantillons A, B et C et dans l'analyse des deux spermogrammes nous incite à nous interroger sur les raisons de la baisse de la concentration spermatique chez les hommes de ces 3 échantillons durant la période 2000-2005. Des interrogations existent également sur la baisse observée durant la période 1989-1995 pour les échantillons B et C, constitués d'hommes proches de la population générale pour B et plutôt fertiles pour C. Sur la période 1995-2000, l'augmentation de la concentration spermatique semble essentiellement liée à l'évolution des indications de techniques d'AMP : une baisse ne peut toutefois être exclue, car elle serait masquée par cet effet indication/technique.

Ces tendances à la baisse des concentrations spermatiques, pour l'instant non totalement expliquée sur les périodes 1989-1995 et 2000-2005 dans des populations proches de la population générale, sont des résultats préliminaires à considérer avec prudence. En effet, ils devront être interprétés au regard des tendances des autres indicateurs de la qualité du sperme (mobilité, morphologie) que nous étudierons dans une prochaine étape.

Remerciements

À tous les centres d'AMP qui ont contribué à la base Fivnat ainsi qu'à Frédéric De Bels, Perrine De Crouy-Channel, Alain Le Tertre et Yann Le Strat de l'InVS, pour leur aide et leurs conseils.

Références

- [1] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992;305(6854):609-13.
- [2] Guillette LJ Jr, Gross TS, Masson GR, Matter JM, Percival HF, Woodward AR. Developmental abnormalities of the gonad and abnormal sex hormone concentrations in juvenile alligators from contaminated and control lakes in Florida. *Environ Health Perspect*. 1994;102(8):680-8.
- [3] Colborn T, Dumanoski D, Peterson Meyers J. *Our Stolen Future: Are We Threatening Our Fertility, Intelligence, and Survival?--A Scientific Detective Story*. New York: Plume Books; 1997. 316 p.
- [4] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.
- [5] Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med*. 1995;332:281-5.
- [6] de Mouzon J, Thonneau P, Spira A, Multigner L. Declining sperm count. Semen quality has declined among men born in France since 1950. *BMJ*. 1996;313(7048):43-5.
- [7] Auger J, Jouannet P. Evidence for regional differences of semen quality among fertile French men. *Fédération Française des Centres d'Étude et de Conservation des Œufs et du Sperme humains*. *Hum Reprod*. 1997;12(4):740-5.
- [8] Jorgensen N, Andersen AG, Eustache F, Irvine DS, Suominen J, Petersen JH, *et al*. Regional differences in semen quality in Europe. *Hum Reprod*. 2001;16(5):1012-9.
- [9] Swan SH, Brazil C, Drobnis EZ, Liu F, Kruse RL, Hatch M, *et al*. Geographic differences in semen quality of fertile U.S. males. *Environ Health Perspect*. 2003;111(4):414-20.
- [10] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Commentary. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology* 2011;22(5):617-9.
- [11] Wood SN. Stable and efficient multiple smoothing parameter estimation for generalized additive models. *J Am Stat Assoc*. 2004; 99:673-86.
- [12] R Foundation for Statistical Computing. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna: R development Core Team; 2010.
- [13] Wood SN. *Generalized additive models: an introduction with R*. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC ed.; 2006; 392 p.

Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008)

Florence Suzan (f.suzan@invs.sante.fr), Annie-Claude Paty, Eugênia Gomes do Espirito Santo

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Introduction – Les cryptorchidies et les hypospadias sont des malformations congénitales de l'appareil urogénital masculin. Une augmentation de leur fréquence a été rapportée et un lien avec l'exposition à des perturbateurs endocriniens suggéré.

Matériels et méthodes – Le PMSI, base nationale des hospitalisations, a été analysé sur la période 1998-2008 en métropole, et à partir de 2000 dans les DOM, pour suivre l'évolution des interventions chirurgicales pour cryptorchidies et hypospadias chez le petit garçon de moins de 7 ans.

Résultats – Le taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie est de 2,51 pour 1 000 garçons de moins de 7 ans par an en métropole et de 1,42 dans les DOM, avec une augmentation respective de 1,8% et 4% par an. Pour l'hypospadias, ce taux est de 1,10 pour 1 000 garçons/an en métropole et augmente annuellement de 1,2%. Dans les DOM, il est de 0,65 pour 1 000, sans augmentation significative. Les variations régionales ne peuvent être expliquées par cette analyse descriptive et ne sont pas superposables entre les deux malformations congénitales.

Conclusion – L'augmentation des taux d'interventions chirurgicales peut être le témoin d'une augmentation de l'incidence des pathologies mais aussi le reflet d'une modification des pratiques médicales ou de codage du PMSI au cours du temps, ou d'une combinaison de chacune de ces raisons.

Trends in surgical rates of hypospadias and cryptorchidism in boys under 7 years-old (France, 1998-2008)

Introduction – Cryptorchidism and hypospadias are the most common congenital malformations of the male urinary tract. An increasing frequency was reported in some countries and suggests a possible link to exposure to endocrine disruptors.

Materials and methods – Data from the French National Hospital Discharge Database (PMSI) were extracted for boys under 7 years old in Metropolitan France over the period 1998-2008, and in overseas territories since 2000, to analyze time trends and regional variations of surgical rates of cryptorchidism and hypospadias in this age group.

Results – The annual surgical rate for cryptorchidism in metropolitan France is 2.51 per 1,000 boys under 7 years old, and increases annually by 1.8%. In overseas territories, this rate is much lower, with 1.42 per 1,000, but increases annually by 4%. The annual surgical rate for hypospadias in metropolitan France is 1.10 per 1,000 boys under 7 years old. In overseas territories, and increase by 1.2% each year. This rate is 0.65 per 1,000 in overseas territories without significant increase over the period studied. Regional variations could not be actually explained by this descriptive study and cannot be matched between both disorders.

Conclusion – The increase of surgical rates can reflect either an increase in incidence, or a change in medical practices or coding in the PMSI overtime, or a combination of both.

Mots clés / Key words

Cryptorchidie, hypospadias, enfant, intervention chirurgicale, PMSI / Cryptorchidism, hypospadias, children, surgery, French hospital discharge data (PMSI)

Introduction

Au cours des dernières décennies, une diminution globale de la qualité du sperme a été rapportée, notamment dans les pays d'Europe du Nord. L'hypothèse d'une entité pathologique nommée « syndrome de dysgénésie testiculaire », regroupant l'altération de la qualité du sperme, les cryptorchidies, les hypospadias et le cancer du testicule, a été avancée [1]. Ce syndrome serait en lien avec l'exposition des femmes pendant leur grossesse à des perturbateurs endocriniens.

C'est dans ce cadre d'interrogation sur l'évolution de la fertilité masculine et le lien avec certaines malformations congénitales que l'Institut de veille sanitaire (InVS) a réalisé l'étude présentée ici, dont l'objectif était d'étudier les tendances temporelles et les variations régionales des taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie et hypospadias chez le petit garçon de moins de 7 ans en France métropolitaine et dans trois DOM (Guadeloupe, Martinique et La Réunion), à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sur la période 1998-2008.

La cryptorchidie se caractérise par l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum. Il s'agit de la plus fréquente des malformations congénitales du jeune garçon, qui touche jusqu'à 9% des nouveau-nés à terme, une partie se résolvant spontanément avant l'âge de 3 mois [2].

L'étiologie de cette affection reste inconnue mais semble liée à une production insuffisante d'androgènes. Des anomalies génétiques spécifiques ont été mises en cause et une variété de facteurs de risque ont été décrits, tels que faible poids à la naissance, prématurité, gémellarité et la primiparité. Une augmentation de la prévalence n'a été montrée que jusque dans le milieu des années 1980, mais n'est plus mise en évidence ces deux dernières décennies, malgré des variations géographiques [2;3].

L'hypospadias se manifeste par une localisation anormale de l'ouverture de l'urètre sur la surface ventrale de la verge ou au niveau du scrotum ou du périnée. Son étiologie est inconnue, probablement multifactorielle avec l'implication de facteurs génétiques, endocriniens et environnementaux. Il s'agit de l'affection la plus fréquente du pénis, avec une incidence autour de 3 pour 1 000 naissances. Si une augmentation de l'incidence de l'hypospadias a été rapportée jusque dans le milieu des années 1980 [3], les études réalisées depuis ne montrent plus d'augmentation [4], en dehors d'une étude danoise [5].

Matériel et méthodes

Algorithme de sélection des séjours hospitaliers

Dans le PMSI, base nationale des séjours hospitaliers, les diagnostics sont codés selon

la 10^e version de la Classification internationale des maladies (CIM10). Tous les codes se rapportant à la cryptorchidie (Q53), l'hypospadias (Q54) et à des codes moins spécifiques de la série Q55 « Autres malformations congénitales des organes génitaux de l'homme », qui sont souvent les témoins de malformations multiples ou sévères, ont été sélectionnés. Les actes opératoires retenus sont ceux pouvant relever d'une cure de cryptorchidie ou d'hypospadias, à l'exclusion des codes de reprise chirurgicale. Les codes diagnostiques et chirurgicaux ont été classés comme spécifiques ou non de la malformation congénitale étudiée, en collaboration avec le Centre de référence médico-chirurgical des maladies rares du développement et de la différenciation sexuels¹.

La sélection finale des données concernait tous les séjours hospitaliers entre 1998 et 2008 de petits garçons de moins de 7 ans résidant en France pour lesquels l'algorithme suivant était respecté :

- la co-existence dans un séjour hospitalier d'un diagnostic de cryptorchidie ou d'hypospadias codé en diagnostic principal (DP), relié (DR) ou associé (DA), et d'un code d'acte chirurgical correspondant à la malformation ;
- et au moins un des deux codes devait être considéré comme spécifique de la pathologie étudiée.

¹ <http://ads.aphp.fr/>

Analyse

L'analyse a été conduite sur la période 1998-2008 en France métropolitaine, à partir de 2000 pour les DOM, selon la disponibilité des données. Les analyses régionales ont été présentées par période de quatre ans, afin d'obtenir des effectifs suffisants, la région de référence étant celle du domicile des patients. Pour chaque région, l'évolution des taux d'intervention a été comparée entre les deux périodes. Les taux d'intervention au niveau régional ont été standardisés sur la population nationale du milieu de la période (2003). Pour estimer l'excès de cas, les taux ont été comparés à ceux de la population de référence (population nationale) par le calcul d'un rapport standardisé d'incidence (SIR) pour chaque période et sur la période totale.

Les taux spécifiques annuels d'intervention chirurgicale pour 1 000 garçons de moins de 7 ans (âge révolu au premier jour de l'hospitalisation) ont été calculés en rapportant le nombre de séjours survenu une année donnée à la population des moins de 7 ans de cette même année (estimation Insee). Pour les faibles nombres de cas (<30), les intervalles de confiance ont été calculés selon la loi de Poisson. Afin de quantifier les tendances au cours du temps, des pourcentages de variation annuelle moyenne ont été estimés, selon un modèle de régression de Poisson. Les analyses ont été réalisées sur SAS® version 9.1.

Résultats²

Cryptorchidie

Durant la période 1998-2008, 74 706 séjours, dont 98% en métropole, ont concerné une intervention chirurgicale pour cryptorchidie chez les garçons de moins de 7 ans, soit en moyenne 6 900 séjours hospitaliers par année d'intervention. L'âge médian au moment de l'intervention est de 3 ans. La part des interventions pour cryptorchidie bilatérale est restée stable au cours du temps (10%).

Le taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie en France métropolitaine est de 2,51 (IC95% [2,49-2,52]) pour 1 000 garçons de moins de 7 ans/an et augmente de 1,8% (IC95% [1,4-2,3]) par an. Dans les DOM, il est significativement inférieur, à 1,42 (IC95% [1,34-1,50]) pour 1 000 garçons/an, mais augmente annuellement de 4% (IC95% [1,4-6,7]), soit au total un taux de variation annuel moyen pour la France entière en 2000-2008 de 2% (IC95% [1,5-2,5]) (figure 1).

Sept régions ont un taux d'interventions chirurgicales significativement plus élevé que le taux national : Auvergne, Bretagne, Champagne-Ardenne, Franche-Comté, Languedoc-Roussillon, Lorraine et Nord-Pas-de-Calais (figure 2). Une augmentation significative des taux est retrouvée entre 2001-2004 et 2005-2008 en Aquitaine, Auvergne, Île-de-France, Midi-Pyrénées, Nord-Pas-de-Calais et Rhône-Alpes.

² La méthodologie et les résultats détaillés de l'étude sont consultables dans le document : Paty AC, Gomes do Espirito Santo E, Suzan F. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p Disponible à: [http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/\(id\)/PMB_9493](http://www.invs.sante.fr/pmb/invs/(id)/PMB_9493).

Figure 1 Évolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie par an en France (1998-2008) / Figure 1 Annual surgical rates for cryptorchidism in France (1998-2008)

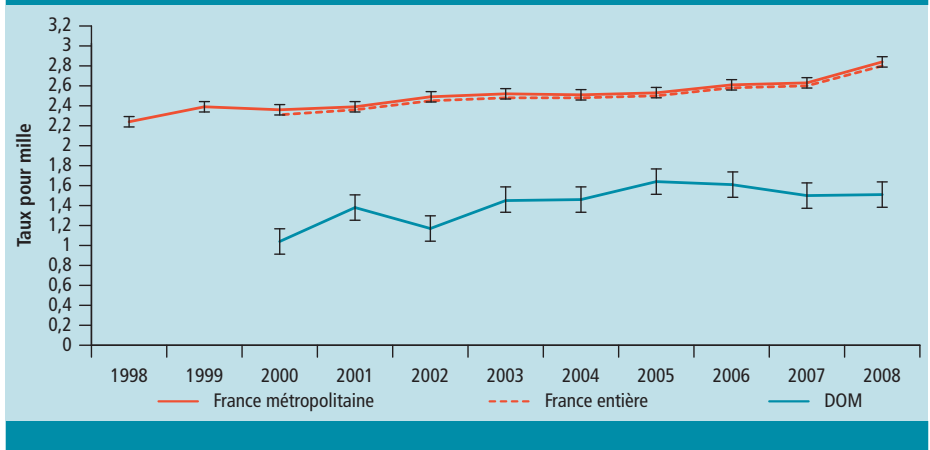
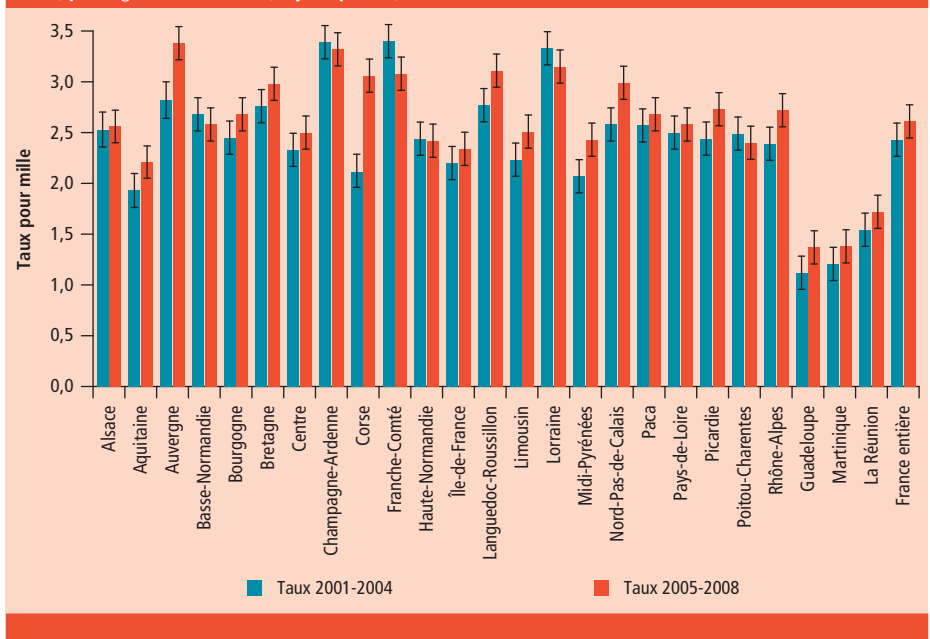


Figure 2 Évolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie par région de résidence et par période de 4 ans, France entière / Figure 2 Surgical rates for cryptorchidism in regional areas, per region of residence, 4 year period, France



Hypospadias

Durant la période 1998-2008, 32 888 séjours, dont 98% en métropole, ont concerné une intervention chirurgicale pour hypospadias chez les garçons de moins de 7 ans, soit en moyenne 3 000 séjours hospitaliers par an. L'âge médian au moment de l'intervention est de 1 an. Les interventions pour hypospadias moyens sont les plus fréquentes (44%), suivies de celles pour formes antérieures (28%) puis de celles pour formes postérieures, les plus sévères (4,8%).

Le taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias en France métropolitaine est de 1,10 (IC95% [1,09-1,11]) pour 1 000 garçons de moins de 7 ans/an et augmente de 1,2% (IC95% [0,6-1,8]) par an. Il est nettement inférieur dans les DOM, à 0,65 (IC95% [0,60-0,71]) pour 1 000 garçons/an et augmente de façon non significative de 1% (IC95% [0-5,8]), mais ce calcul repose sur un faible nombre de cas. Le taux de variation annuel moyen, identique pour la métropole et la France entière, est de 0,9% (IC95% [0,4-1,4%]) en 2000-2008 (figure 3).

L'Alsace, les régions Paca et Rhône-Alpes ont un taux d'interventions chirurgicales significativement plus élevé que la moyenne nationale, ainsi que le Languedoc-Roussillon, qui se démarque nettement des autres régions. La moitié des régions ont un taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias augmentant entre 2001-2004 et 2005-2008, mais seules les régions Île-de-France et Midi-Pyrénées présentent une augmentation significative (figure 4).

Discussion

Les données de prévalence, de la cryptorchidie en France sont parcellaires, car les registres français de malformations congénitales n'enregistrent qu'occasionnellement cette anomalie qui ne fait pas partie des malformations retenues par Eurocat, le système européen de surveillance des malformations congénitales³. En ce qui concerne l'hypospadias, Eurocat, bien qu'il n'ait pas mis en évidence d'augmentation de la prévalence de cette malformation entre 1980 et 1999, conclut à la nécessité d'établir des recommandations dans son enregistrement, afin de pouvoir

³ <http://www.eurocat-network.eu/>

Figure 3 Évolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias par an en France (1998-2008) | Figure 3. Annual surgical rates for hypospadias in France (1998-2008)

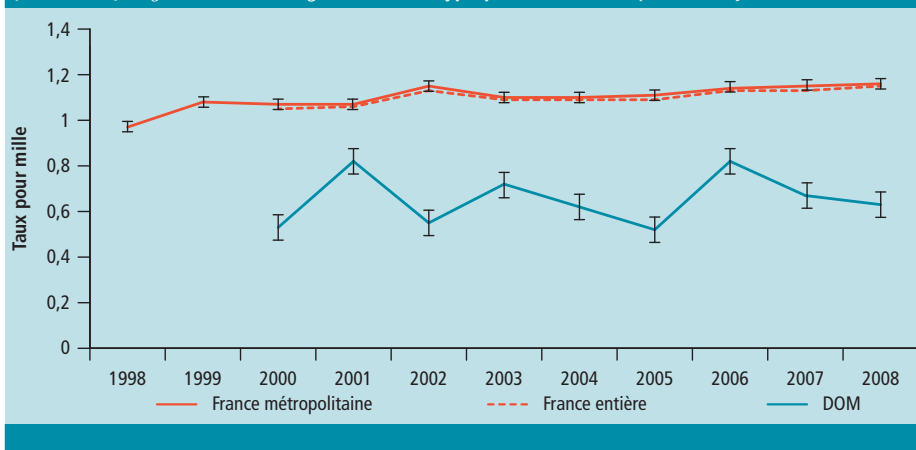


Figure 4 Évolution des taux bruts d'interventions chirurgicales pour hypospadias par région de résidence et par période de 4 ans, France entière | Figure 4. Surgical rates for hypospadias in regional areas, per region of residence, 4 year period, France



interpréter les tendances observées [6]. En effet, une hypothèse avancée est que l'augmentation de la prévalence des hypospadias refléterait celle de la fréquence du diagnostic des formes antérieures qui sont moins graves [7].

Afin d'étudier les évolutions temporelles de ces deux malformations congénitales en France, il a donc été choisi d'analyser les malformations ayant bénéficié d'un geste chirurgical à partir des données du PMSI, qui fournit à l'échelle nationale des informations sur l'activité hospitalière hors consultations. Cette sélection exclut de fait les malformations non traitées ou traitées médicalement, telles que les formes mineures d'hypospadias ou les descentes spontanées de testicules. Certaines formes très sévères associées à une ou plusieurs malformations uro-génitales ne sont également pas repérables par l'algorithme de sélection car elles ont pu être codées avec des codes non spécifiques de diagnostics et d'actes opératoires.

L'offre de soins et l'évolution des pratiques médicales ont un impact sur les taux d'interventions chirurgicales. Par ailleurs, les habitudes de codage du PMSI, individuelles ou au niveau de

l'établissement, peuvent modifier la sélection des données pour calculer ces taux.

Ainsi, si les taux d'interventions chirurgicales produits dans le cadre de cette étude ne sont pas une bonne mesure de l'incidence des pathologies étudiées, ils constituent néanmoins de bons indicateurs pour les analyses de tendance temporelle et de variations géographiques de la prise en charge opératoire de ces malformations, si les modalités de prise en charge ne varient pas au cours du temps. Il faut souligner que cette étude, réalisée dans un but de surveillance épidémiologique, est basée sur la population, c'est-à-dire sur la région de domicile des patients et non sur la région d'hospitalisation : les taux produits ne reflètent donc pas strictement l'activité hospitalière de la région bien que, dans la majorité des cas, les patients soient hospitalisés dans leur région d'origine.

L'algorithme de sélection a été construit sur la base de l'association pour tout séjour hospitalier d'un code diagnostique d'hypospadias ou de cryptorchidie à un acte chirurgical correspondant à la malformation congénitale. La nécessité de deux codes concordants sur le diagnostic et l'acte opératoire minimise le risque d'erreur de codage.

Le principe que seul un des deux codes soit spécifique de la pathologie étudiée permet de ne pas exclure trop de séjours par excès de rigueur.

Nous montrons une augmentation annuelle du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie de 1,8% par an en métropole et de 4% dans les DOM entre 1998 et 2008. Plusieurs études ont été réalisées sur l'évolution des hospitalisations pour orchidopexie, traitement chirurgical le plus fréquent de la cryptorchidie : la première montre une augmentation [8], les suivantes une diminution [9;10]. Dans l'une de ces études, les taux sont rapportés aux 0-14 ans : bien que non strictement comparables, ils sont toutefois du même ordre de grandeur que dans notre étude, diminuant de 2,4/1 000 à 1,6/1 000 garçons entre 1992 et 1998. Toutes ces études n'apportaient toutefois pas de conclusion ferme car elles posaient toutes des problèmes méthodologiques de spécificité de diagnostic. L'étude présentée ici est plus spécifique de la cryptorchidie dans la mesure où la sélection des données françaises reposait sur le fait d'avoir une cryptorchidie et que les actes chirurgicaux retenus dans notre étude, s'ils étaient essentiellement basés sur l'orchidopexie, relevaient aussi d'autres gestes, notamment l'orchidectomie. Une augmentation de 2,5% du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France a été montrée sur la même période [11], mais avec des variations régionales qui ne sont pas superposables à celles observées pour la cryptorchidie. De plus, dans l'éventualité d'un mécanisme reposant sur une exposition *in utero* à des facteurs de risques environnementaux, la période d'exposition diffère entre la population porteuse de malformations congénitales et celle avec un cancer du testicule. Dans notre étude, la diminution de l'âge de l'intervention n'est que de quelques mois et n'a pas d'impact sur l'évolution des taux d'interventions, en regard de la population d'étude de 0-7 ans jugée suffisamment large pour inclure les interventions retard par rapport aux recommandations internationales et les pratiques chirurgicales en France.

Nous montrons également une augmentation annuelle du taux d'interventions chirurgicales pour hypospadias de 1,2% par an en métropole entre 1998 et 2008, non significative dans les DOM. La part des formes antérieures reste stable au cours du temps. Trois études analysant plus spécifiquement les interventions chirurgicales pour hypospadias ont été rapportées dans la littérature. Réalisées en Angleterre entre 1992 et 1994, en Finlande entre 1970 et 1994 et à New-York entre 1983 et 1995, elles n'ont montré aucune variation significative de la prévalence des hypospadias opérés au cours des périodes étudiées [12-14].

Une variation géographique régionale importante des taux de cryptorchidies et d'hypospadias opérés est retrouvée. Ces variations géographiques, hormis la spécificité des DOM qui ont des taux tous inférieurs à ceux des régions métropolitaines, n'ont pas de caractéristiques communes en termes de densité de population humaine ou de densité régionale de chirurgie pédiatrique ou urologique. Elles ne sont notamment pas superposables entre les deux malformations étudiées.

Le Languedoc-Roussillon est la seule région à présenter une sur-incidence d'interventions chirurgicales pour chacune des deux malformations. Elle se démarque également par la fréquence avec laquelle sont utilisés les codes non spécifiques d'hypospadias, qu'ils soient diagnostiques (27% *versus* une moyenne nationale à 11%) ou chirurgicaux (36% de séjours hospitaliers *versus* une moyenne nationale à 12,8%).

Conclusion

Cette étude montre une augmentation annuelle du taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie, moins marquée pour l'hypospadias, chez les garçons de moins de 7 ans en France durant la période 1998-2008, et une variation régionale non expliquée à l'heure actuelle. Cette augmentation peut être le témoin d'une augmentation de la prévalence des pathologies tout comme elle peut être le reflet d'une modification des pratiques médicales ou de codage du PMSI au cours du temps, ou une combinaison de chacune de ces raisons.

Remerciements

Au Dr C. Bouvattier et au Pr F. Bargy du Centre médico-chirurgical de référence des maladies rares du

développement et de la différenciation sexuels, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul (AP-HP), Paris, pour l'expertise qu'ils nous ont apportée dans la sélection et le classement des codes diagnostiques et d'actes opératoires.

Références

- [1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16(5):972-8.
- [2] Virtanen HE, Toppari J. Epidemiology and pathogenesis of cryptorchidism. *Hum Reprod Update*. 2008;14(1):49-58.
- [3] Paulozzi LJ. International trends in rates of hypospadias and cryptorchidism. *Environ Health Perspect*. 1999;107(4):297-302.
- [4] Fisch H, Hyun G, Hensle TW. Rising hypospadias rates: disproving a myth. *J Pediatr Urol*. 2010;6: 37-9.
- [5] Lund L, Engebjerg MC, Pedersen L, Ehrenstein V, Norgaard M, Sorensen HT. Prevalence of hypospadias in Danish boys: a longitudinal study, 1977-2005. *Eur Urol*. 2009;55(5):1022-6.
- [6] Dolk H, Vrijheid M, Scott JE, Addor MC, Botting B, de Vigan C, *et al*. Toward the effective surveillance of hypospadias. *Environ Health Perspect*. 2004;112(3):398-402.
- [7] Caione P. Prevalence of hypospadias in European countries: is it increasing? *Eur Urol*. 2009;55(5):1027-9.

[8] Chilvers C, Pike MC, Forman D, Fogelman K, Wadsworth ME. Apparent doubling of frequency of undescended testis in England and Wales in 1962-81. *Lancet*. 1984;2(8398):330-2.

[9] Bonney T, Southwell B, Donnath S, Newgreen D, Hutson J. Orchidopexy trends in the paediatric population of Victoria, 1999-2006. *J Pediatr Surg*. 2009;44(2):427-31.

[10] Toledano MB, Hansell AL, Jarup L, Quinn M, Jick S, Elliott P. Temporal trends in orchidopexy, Great Britain, 1992-1998. *Environ Health Perspect*. 2003;111(1):129-32.

[11] Kudjawa Y, Danzon A, Bloch J. Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008. *Bull Epidémiol Hebd*. 2012;(7-8-9):106-10.

[12] Aho M, Koivisto AM, Tammela TL, Auvinen A. Is the incidence of hypospadias increasing? Analysis of Finnish hospital discharge data 1970-1994. *Environ Health Perspect*. 2000;108(5):463-5.

[13] Choi J, Cooper KL, Hensle TW, Fisch H. Incidence and surgical repair rates of hypospadias in New York state. *Urology*. 2001;57(1):151-3.

[14] Chambers EL, Malone PS. The incidence of hypospadias in two English cities: a case-control comparison of possible causal factors. *BJU Int*. 1999;84(1):95-8.

Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008

Yao Kudjawa (y.kudjawa@invs.sante.fr), Arlette Danzon, Juliette Bloch

Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice, France

Résumé / Abstract

Objectif – Décrire les évolutions nationales et les disparités régionales du taux de patients opérés pour un cancer du testicule et les comparer aux données des registres de cancer.

Matériel et méthode – Les séjours pour intervention chirurgicale pour cancer du testicule de patients résidant en France métropolitaine ont été sélectionnés dans la base nationale du PMSI de 1998-2008, grâce aux codes CIM10 et d'actes chirurgicaux.

Résultats – 21 179 séjours correspondant à un cancer du testicule opéré ont été identifiés. L'âge moyen au diagnostic était de 37 ans. Le taux de patients opérés, standardisé à la population mondiale de 2008, était de 6,7 pour 100 000. Une augmentation annuelle moyenne de 2,5% du taux était observée. Une disparité régionale des taux de patients opérés était également observée (2004-2008). Les taux les plus élevés se situaient en Alsace, Lorraine, Bretagne et Pays-de-la-Loire et les taux les plus bas en Languedoc-Roussillon et en Île-de-France.

Discussion-conclusion – L'augmentation du taux de patients opérés pour cancer du testicule observée est cohérente avec les analyses de tendances de l'incidence nationale. Le taux de patients opérés en 2004-2008 variait dans un rapport de 1 à 1,25 selon les régions. Les raisons de ces variations ne sont pas éclaircies. Les données du PMSI sont utiles pour la surveillance épidémiologique de ce cancer, en particulier pour les études de variations géographiques.

National trends and regional variations of patients' rate undergoing surgery for testis cancer in France, 1998-2008

Objective – Describe national trends and regional disparities in the rate of patients undergoing surgery for testis cancer, and compare these rates to cancer registries data.

Material and method – Data came from the French National Hospital Discharge Database (PMSI) from 1998 to 2008. Hospital stays for testis cancer were selected using diagnosis codes (ICD-10) and surgical procedures.

Results – 21,179 hospital stays corresponding to surgical testis cancers were selected. The mean age at diagnosis was 37 years. The rate of patients who had surgery for testis cancer was 6.7 per 100,000, standardized to the world population in 2008. An average annual increase of 2.5% of the rate of patients who underwent testis cancer surgery was observed. Regional disparity in the rates of patients on surgery was also observed (2004-2008). The highest rates were in Alsace, Lorraine, Brittany and Pays-de-la-Loire, and the lowest rates in Languedoc-Roussillon and Île-de-France.

Discussion-conclusion – The increase in the rate of patients who had surgery for testis cancer observed is consistent with the trend analyses on national incidence. The rate of patients who had surgery for testis cancer in 2004-2008 varied by a factor of 1 to 1.25 depending on the regions. The reasons for these variations are not clear. PMSI data are useful for the epidemiological surveillance of this cancer, in particular for geographical variations studies.

Mots clés / Key words

Cancer testicule, PMSI, patients opérés, France / Testis cancer, PMSI, operated patients, France

Introduction

En France, l'incidence des cancers est mesurée par les registres de cancer qui couvrent environ 20% de la population. Des estimations nationales et régionales sont réalisées à partir du rapport entre l'incidence observée dans la zone couverte par les registres et la mortalité [1] ainsi que des projections nationales pour l'année en cours [2].

Pour le cancer du testicule, les estimations régionales ne sont pas produites avec cette méthode, du fait du très faible nombre de décès pour cette localisation. À ce jour, il n'existe pas d'estimations régionales de l'incidence du cancer du testicule. Le cancer du testicule est un cancer rare (environ 1% de l'ensemble des cancers) qui touche principalement les adultes jeunes entre 20 et 35 ans. Il est de très bon pronostic [3]. En 2005, le cancer du testicule représentait 0,6% de tous les cancers chez l'homme et 0,06% de l'ensemble des décès par cancer en France [1]. Son incidence augmente depuis plus de 20 ans dans la plupart des pays industrialisés [1;4-6].

Afin de compléter les informations sur la surveillance des cancers à partir des données de registres, dont l'exhaustivité nécessite un délai de 3 à 4 ans, des études basées sur les données médico-administratives de l'assurance maladie et du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) sont développées [7;8]. Le traitement initial du cancer du testicule étant systématiquement chirurgical (orchidectomie) avant tout autre traitement, les données du PMSI pourraient fournir un indicateur utile pour la surveillance épidémiologique.

L'objectif de cette étude était de décrire les évolutions nationales et les disparités régionales du taux de patients opérés pour un cancer du testicule à partir des données du PMSI, et de les comparer aux données des registres de cancer. Elle a été réalisée en complément des études sur les malformations uro-génitales chez l'enfant de moins de 7 ans et sur la fertilité, à la demande de la Direction générale de la santé. (Cf les articles de J Le Moal et coll. et F Suzan et coll. dans ce même numéro).

Matériel et méthode

Données

Les données hospitalières ont été extraites des bases nationales PMSI, pour la période 1998-2008, où sont enregistrés de manière exhaustive les séjours hospitaliers et qui contiennent des informations démographiques (âge, sexe, code postal de résidence) et médicales (diagnostics et actes réalisés). Depuis 2002, un numéro anonyme permet de repérer un même patient parmi les résumés de sortie anonyme (RSA).

Les registres départementaux de cancer recensent de façon exhaustive les nouveaux cas de cancer diagnostiqués dans la population résidant dans leur département quel que soit le lieu de prise en charge des patients. Le cancer est caractérisé par son siège primitif en suivant les règles de la Classification internationale des maladies appliquée à l'oncologie (CIM-O).

Afin de comparer les données hospitalières aux données de registres, les données de 11 registres de cancer (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Somme,

Tarn et Vendée) ont été extraites de la base commune des données du réseau français des registres de cancer, Francim, pour la période 2000-2005. L'année 2005 était la dernière année validée disponible dans les registres au moment de l'analyse.

Les personnes-années ont été calculées à partir des données de population de l'Insee.

Méthode

Les séjours des résidents de France métropolitaine avec un diagnostic (principal, relié ou associé) de cancer du testicule (CIM10 : C62) opérés chirurgicalement (codes Classification commune des actes médicaux ou Catalogue des actes médicaux) ont été sélectionnés.

Le nombre moyen de séjours par patient (2002 à 2008) étant très proche de 1 (1,02), sans variation selon l'année ou l'âge, nous avons analysé le nombre de séjours comme approximation du nombre de patients. Ceci a permis une analyse homogène sur toute la période d'étude, alors que le nombre de patients n'était calculable qu'à partir de 2002 grâce au chaînage. Toutefois, l'indicateur hospitalier utilisé sera désigné par « taux de patients opérés ». Lorsque le département de résidence du séjour n'était pas renseigné ou invalide, le département d'hospitalisation a été attribué comme département de résidence.

Les taux de patients opérés pour un cancer du testicule ont été décrits selon deux axes :

- évolution nationale de 1998 à 2008 (taux standardisés) ;
- variations régionales sur la dernière période quinquennale récente cumulée (2004-2008).

Les taux de patients opérés ont été standardisés sur la structure d'âge selon la population mondiale. Le taux de variation annuel moyen du taux de patients opérés a été estimé à partir des données par classe d'âge et année, par régression de Poisson. Pour décrire les variations régionales du taux de patients opérés, le rapport standardisé hospitalier (SHR) a été calculé.

Les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS® version 9.1.

L'intérêt du taux de patients opérés pour cancer du testicule comme indicateur de surveillance

épidémiologique de cancer a été évalué selon deux axes :

- suivi de tendances nationales récentes de l'incidence ;
- capacité à refléter correctement les variations géographiques de l'incidence.

À cette fin, les données hospitalières ont été comparées aux données issues des registres, au niveau départemental dans les départements couverts par un registre, et au niveau national (évolution des estimations nationales d'incidence de 1998 à 2005).

Résultats

Description des séjours étudiés

Entre 1998 et 2008, 21 179 séjours pour cancer de testicule opérés ont été sélectionnés. Le tableau 1 présente une description des données du PMSI analysées, par année. Le pourcentage de séjours pour lequel le département était non renseigné était faible dans l'ensemble (0,7%). Le cancer du testicule était mentionné en diagnostic principal pour la plupart des séjours (97%), quelle que soit l'année. L'âge moyen au diagnostic était de 37,4 ans (médiane = 35 ans). La proportion de séjours mentionnant le cancer du testicule en diagnostic principal variait peu avec l'âge ; elle était cependant légèrement inférieure chez les hommes âgés (90% chez les plus de 65 ans) (résultats non présentés).

Évolution du taux national de patients opérés pour cancer du testicule

Le nombre de patients opérés pour cancer du testicule a augmenté de 33,1% entre 1998 et 2008 en France métropolitaine. Le taux de patients opérés, standardisé à la population mondiale, est passé de 5,1 pour 100 000 personnes-années en 1998 à 6,7 pour 100 000 en 2008 (tableau 1), soit une augmentation annuelle de 2,5% (IC 95% [2,0-3,1]) en moyenne.

Comparaison du taux de patients opérés pour cancer du testicule et du taux d'incidence

La figure 1 compare les rapports standardisés d'incidence observés dans les départements

Tableau 1 Description des séjours chirurgicaux pour cancer du testicule en France métropolitaine (1998-2008) / Table 1 Description of surgical stays for testis cancer in Metropolitan France (1998-2008)

Année	Nombre de séjours	Séjours avec identifiant valide	% identifiant non valide	Nombre de patients	Nombre moyen de séjours par patient ^a	% de code de département inconnu ^b	% DP ^c	TSM ^d [IC95%]
1998	1 627		Absence d'identifiant anonyme			0,9	96,4	5,1 [4,9-5,4]
1999	1 779		Absence d'identifiant anonyme			0,8	96,8	5,6 [5,3-5,9]
2000	1 788		Absence d'identifiant anonyme			1,2	97,5	5,7 [5,4-5,9]
2001	1 806		Absence d'identifiant anonyme			1,3	97,0	5,6 [5,3-5,9]
2002	1 875	1 797	4,2	1 773	1,01	1,1	96,0	5,9 [5,6-6,2]
2003	1 939	1 882	2,9	1 843	1,02	0,3	96,6	6,1 [5,9-6,4]
2004	1 941	1 913	1,4	1 877	1,02	0,2	97,2	6,1 [5,8-6,4]
2005	1 950	1 924	1,3	1 884	1,02	0,7	96,6	6,1 [5,8-6,4]
2006	2 136	2 101	1,6	2 050	1,02	0,2	96,3	6,7 [6,4-7,0]
2007	2 172	2 172	0,0	2 121	1,02	0,4	95,6	6,7 [6,4-7,0]
2008	2 166	2 166	0,0	2 139	1,01	0,0	96,6	6,7 [6,4-7,0]
1998-2008	21 179	13 955	1,6	13 687	1,02	0,7		

^a De 2002 à 2008 parmi les RSA avec identifiants patients valides ; ^b Nombre total = 149 ; ^c Diagnostic principal ;

^d Taux standardisé monde.

Note : même si l'exhaustivité du PMSI s'améliore d'année en année, l'interprétation du pourcentage de code département inconnu (0%) en 2008 doit être modérée.

Figure 1 Rapport standardisé d'incidence (SIR) et taux de patients opérés (SHR) pour cancer du testicule dans les départements avec registre, France métropolitaine (2000-2005) / **Figure 1** Standardized incidence ratio (SIR) and rate of operated patients (SHR) for testis cancer in districts with a registry, Metropolitan France (2000-2005)



Note : les taux de référence retenus pour le calcul des cas attendus des SIR et SHR sont respectivement les taux d'incidence de cancer du testicule et les taux de patients opérés pour cancer du testicule de l'ensemble des départements avec registres.

avec registre sur la période 2000-2005 avec ceux du taux de patients opérés. Les deux indicateurs sont proches. Le rapport entre nombre de patients opérés pour cancer du testicule et cas incidents ne varie pas selon le département sur la période 2000-2005 (test de l'effet département, $p=0,84$). En revanche, il varie avec l'âge : il est proche ou légèrement supérieur à 1 avant 60 ans et augmente avec l'âge au-delà, jusqu'à 2,5 chez les plus âgés (résultats non présentés).

Par ailleurs, l'évolution du taux de patients opérés pour cancer du testicule est relativement semblable à celle des estimations nationales d'incidence (figure 2) sur les années communes (1998-2005).

Variations régionales

Les taux de patients opérés pour cancer du testicule présentaient des variations régionales sur la période 2004-2008 (tableau 2 et figure 3). Les taux étaient significativement élevés et supérieurs à la moyenne nationale à l'Est (Alsace +25% et Lorraine +14%) et à l'Ouest (Bretagne +16% et Pays-de-la-Loire +11%). Ils étaient significativement moins élevés que la moyenne nationale dans le Languedoc-Roussillon (-12%) et en Île-de-France (-14%).

Discussion

Cette étude décrit les évolutions nationales des taux de patients (en réalité, séjours) opérés pour cancer du testicule domiciliés en France métropolitaine et les disparités régionales de ces taux. La comparaison aux données et/ou estimations d'incidence issues des registres indique que cet indicateur apparaît valide et pertinent pour suivre l'évolution des cancers du testicule en France. Les variations géographiques ou les évolutions du taux de patients opérés pour cancer du testicule reflètent correctement celles de l'incidence observée par les registres.

Au niveau national, la proportion de patients opérés a augmenté de 2,5% par an entre 1998 et 2008. Ce résultat est cohérent avec, d'une part, l'augmentation importante et régulière du nombre d'hommes

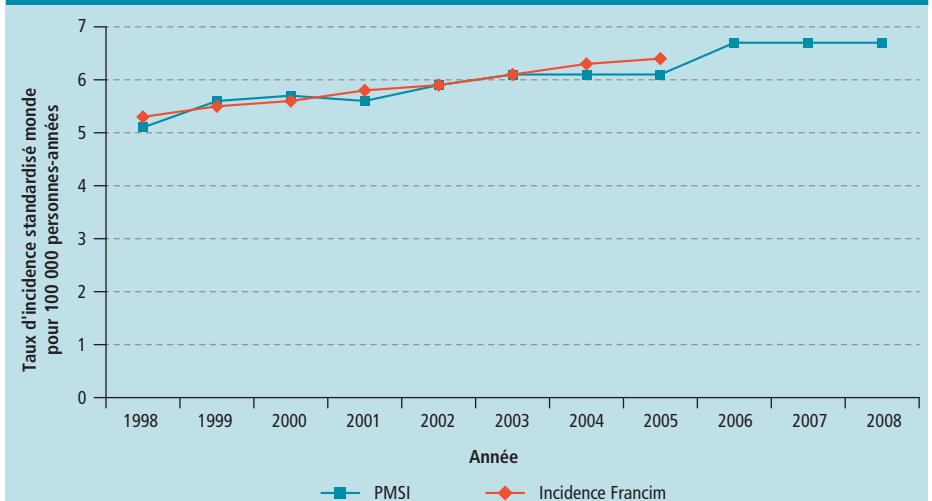
atteints de cancer du testicule qui se sont adressés aux Centres d'étude et de conservation des œufs et sperme humains (Cecos) au cours des dernières décennies pour conserver du sperme avant de se faire traiter [9] et, d'autre part, les analyses de tendances de l'incidence nationale [1]. Cette dernière présentait un taux de variation annuelle moyen de 2,5% entre 1980 et 2005. Les résultats sont également cohérents avec les projections d'incidence du cancer du testicule jusqu'en 2010 [2], qui reposent sur l'hypothèse d'une poursuite des tendances observées précédemment.

Les résultats de cette étude indiquent également que le rapport entre le nombre de patients opérés pour cancer du testicule et les cas incidents issus des registres augmente avec l'âge au-delà de 60 ans. Cet écart entre les données hospitalières et les données des registres pourrait être lié à un *artefact* des données hospitalières dans cette tranche d'âge où cohabitent fréquemment plusieurs pathologies ou comorbidités.

L'incidence du cancer du testicule augmente dans la plupart des pays développés tandis que la mortalité est en forte diminution (174 cas décès observés en France entre 1984 et 1988 contre 94 entre 2004 et 2008). Cette diminution est due au traitement à base de sels de platine qui permet de guérir la grande majorité des cancers du testicule, même métastasés d'emblée [1]. L'augmentation annuelle de l'incidence a varié de 2% à 6% au sein de 12 pays européens entre 1983 et 1997, dans une analyse restreinte aux hommes âgés de 15 à 54 ans, avec des augmentations plus importantes observées en Slovaquie (3,7%), République Tchèque (4%), Slovaquie et Espagne (5,9%) [10]. L'incidence du cancer du testicule est élevée dans certains pays d'Europe du Nord (Danemark, Norvège), ainsi qu'en Allemagne, Autriche et Suisse [11]. Elle est faible en Espagne, au Portugal ou encore en Finlande et moyenne en France et au Royaume-Uni [11]. Le taux d'incidence standardisé sur la population mondiale en 1998-2002 variait, au sein des registres européens, d'environ 2 pour 100 000 au Portugal à 10 pour 100 000 au Danemark ou dans certains registres suisses. Des estimations récentes de l'incidence du cancer du testicule en Europe pour l'année 2008 montrent des gradients similaires [12].

Cette étude montre que le taux de patients opérés en France pour cancer du testicule entre 2004 et 2008 varie dans un rapport de 1 à 1,25 selon les régions. Les régions ayant un taux significativement plus élevé que la moyenne nationale sont l'Alsace, la Lorraine et la Bretagne et, dans une moindre mesure, les Pays-de-la-Loire. Les taux significativement les plus faibles sont observés en Languedoc-Roussillon et en Île-de-France. Ces disparités régionales étaient relativement similaires sur la période précédente 1999-2004 (résultats non présentés), mais elles n'étaient pas superposables aux données régionales des taux d'interventions chirurgicales pour cryptorchidie issues du PMSI sur la période 2005-2008 [13]. Au sein des départements avec registre, sur la période 2000-2005, le taux d'incidence du cancer du testicule est élevé en Alsace (Bas-Rhin et Haut-Rhin) et faible dans la Somme, la Manche et l'Hérault [1;14].

Figure 2 Évolution nationale des taux d'incidence et des taux de patients opérés pour cancer du testicule (taux standardisés à la population mondiale), France métropolitaine (1998-2008) / **Figure 2** National trend of incidence rates, and rates of operated patients for testis (rates standardized to world population), Metropolitan France (1998-2008)



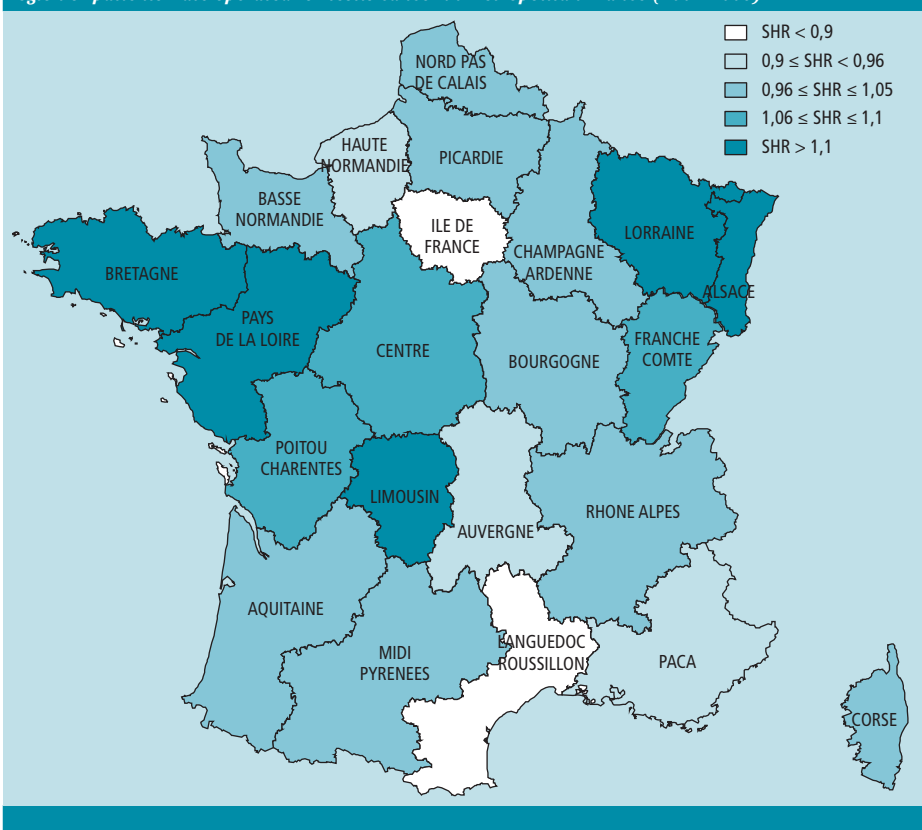
Source : Francim-Hospices civils de Lyon

Tableau 2 Variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule et rapport standardisé hospitalier (SHR), France métropolitaine (2004-2008) / Table 2 Regional variations of patients' rate operated for testis cancer and standardized ratio (SHR), Metropolitan France (2004-2008)

Région	Effectif	% identifiant invalide	% code de département inconnu recodé	Nombre moyen de séjours/patient	% de code cancer testicule codé en DP ^a	SHR [IC95%]	TSM ^b [IC95%]
Alsace	402	3,2	0,7	1,02	96,2	1,25 [1,13-1,37]	7,9 [7,1-8,7]
Aquitaine	514	0,1	1,1	1,02	96,0	1,01 [0,92-1,10]	6,6 [6,0-7,2]
Auvergne	207	0,7	0,0	1,03	96,0	0,94 [0,81-1,07]	6,5 [5,5-7,4]
Basse-Normandie	251	6,0	0,4	1,02	96,1	1,04 [0,92-1,18]	6,8 [5,9-7,7]
Bourgogne	271	2,2	0,5	1,01	96,0	1,01 [0,90-1,14]	6,5 [5,7-7,3]
Bretagne	599	0,7	0,1	1,01	97,1	1,16 [1,07-1,26]	7,4 [6,8-8,1]
Centre	456	1,3	0,4	1,02	96,3	1,10 [1,00-1,20]	7,1 [6,4-7,7]
Champagne-Ardenne	236	2,0	0,6	1,04	94,7	1,04 [0,90-1,17]	6,6 [5,7-7,5]
Corse	47	0,0	0,0	1,04	98,7	1,03 [0,76-1,37]	6,3 [4,3-8,2]
Franche-Comté	210	0,4	4,3	1,05	95,5	1,07 [0,93-1,23]	7,1 [6,1-8,1]
Haute-Normandie	292	0,8	0,0	1,01	96,5	0,95 [0,84-1,07]	6,1 [5,4-6,8]
Île-de-France	1 759	3,1	0,7	1,02	96,6	0,86 [0,82-0,90]	5,5 [5,2-5,8]
Languedoc-Roussillon	360	0,6	0,4	1,03	97,7	0,88 [0,79-0,98]	5,7 [5,1-6,4]
Limousin	131	0,0	0,4	1,02	97,0	1,11 [0,92-1,31]	7,4 [6,1-8,7]
Lorraine	461	1,9	0,1	1,01	95,2	1,14 [1,04-1,25]	7,3 [6,6-8,0]
Midi-Pyrénées	474	1,3	0,2	1,02	97,5	1,02 [0,93-1,12]	6,9 [6,2-7,5]
Nord Pas-de-Calais	673	2,5	0,3	1,03	95,5	0,97 [0,90-1,05]	6,4 [5,9-6,9]
Provence-Alpes-Côte d'Azur	731	0,5	0,6	1,03		0,94 [0,87-1,01]	6,0 [5,6-6,5]
Pays-de-la-Loire	640	1,3	0,7	1,02	97,5	1,11 [1,02-1,19]	7,2 [6,6-7,8]
Picardie	330	1,2	0,3	1,03	96,3	1,03 [0,92-1,14]	6,6 [5,8-7,3]
Poitou-Charentes	296	0,0	0,2	1,02	97,6	1,06 [0,94-1,18]	6,9 [6,0-7,7]
Rhône-Alpes	1 006	1,0	1,0	1,02	97,6	0,98 [0,92-1,05]	6,3 [5,9-6,7]

^a Diagnostic principal ; ^bTaux de patients opérés standardisé à la population mondiale.
 Note : les taux de référence retenus pour le calcul des cas attendus des SHR (rapports standardisés hospitaliers) sont les taux nationaux de patients opérés pour cancer du testicule.

Figure 3 Rapports standardisés hospitaliers (SHR) par région du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France métropolitaine (2004-2008) / Figure 3 Standardized hospitals stays ratios (SHR) by region of patients' rate operated for testis cancer in Metropolitan France (2004-2008)



Les raisons des variations géographiques de l'incidence du cancer du testicule en France ne sont pas éclaircies et le seul facteur de risque réellement identifié est la cryptorchidie [15].

Les recherches des facteurs de risque sont orientées vers des hypothèses d'ordre environnemental, notamment les expositions à faibles doses durant la grossesse aux perturbateurs endocriniens d'origine environnementale. Ces perturbateurs seraient capables d'initier chez le fœtus des altérations graduelles de la sphère reproductrice masculine, allant des malformations jusqu'au développement de cancer du testicule, avec un retentissement possible sur la fertilité [16].

Le PMSI n'est pas conçu dans un objectif épidémiologique. Les indicateurs issus du PMSI peuvent être affectés par des évolutions réglementaires ou de pratiques de codage. Cependant, les données peuvent être utilisées pour compléter le dispositif actuel de surveillance des cancers en France, comme reflet des tendances nationales récentes de l'incidence [8] ou pour estimer l'incidence départementale des cancers [7], sous réserve que leur apport à la surveillance épidémiologique des cancers soit évalué en fonction des localisations.

La prise en charge chirurgicale systématique du cancer du testicule est très favorable à l'utilisation du PMSI pour la surveillance de ce cancer. À condition qu'aucune évolution réglementaire ne vienne affecter cet indicateur, le PMSI devrait permettre de suivre les tendances temporelles et spatiales de ce cancer.

Conclusion

Malgré leurs limites, la cohérence entre les résultats de cette étude et les données observées des registres montre que les données du PMSI peuvent être utilisées pour la surveillance épidémiologique du cancer du testicule, notamment en ce qui concerne l'incidence nationale, les tendances nationales et les variations infranationales (régionales et départementales) en dehors de toute évolution réglementaire. Cependant, elles ne pourront pas permettre, comme les registres, la surveillance des types histologiques de ce cancer. La validité de ces résultats permet d'envisager à l'avenir l'utilisation des données du PMSI et des registres pour estimer l'incidence infranationale du cancer du testicule.

Références

[1] Belot A, Velten M, Grosclaude P, Bossard N, Launoy G, Remontet L, et al. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2008. 132 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2009/estimation_cancer_1980_2005/index.html

[2] Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011. Rapport technique. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 78 p. Disponible à : <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2011/Projection-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>

[3] Réseau Francim. Survie des patients atteints de cancer en France. Étude des registres du réseau Francim. Paris: Springer-Verlag Éd. 2007. 408 p.

[4] National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Cancer Statistics. SEER Stat Fact Sheets: Testis [Internet]. Disponible à : <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/testis.html>

[5] Adami HO, Bergström R, Möhner M, Zatónski W, Storm H, Ekblom A, *et al.* Testicular cancer in nine northern European countries. *Int J Cancer*. 1994;59(1):33-8.

[6] Stone JM, Cruickshank DG, Sandeman TF, Matthews JP. Trebling of the incidence of testicular cancer in Victoria, Australia (1950-1985). *Cancer*. 1991;68(1):211-9.

[7] Mitton N, Colonna M, Trombert B, Olive F, Gomez F, Iwaz J, *et al.* A suitable approach to estimate cancer incidence in area without cancer registry. *J Cancer Epidemiol*. 2011;2011:418968-Epub 08/03/2011.

[8] Uhry Z, Colonna M, Remontet L, Grosclaude P, Carré N, Couris CM, *et al.* Estimating infra-national and national thyroid cancer incidence in France from cancer registries data and national hospital discharge database. *Eur J Epidemiol*. 2007;22(9):607-14.

[9] Walschaerts M, Muller A, Daudin M, Hennebicq S, Huyghe E, Thonneau P. Sperm cryopreservation: recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease. *J Androl*. 2007;28(6):801-3.

[10] Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer*. 2006;118(12):3099-111.

[11] International Agency for Research on Cancer. Cancer incidence in five continents. Volumes I to IX: IARC Cancer Base No. 9. Lyon: IARC [Internet]. Disponible à : <http://ci5.iarc.fr>

[12] Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer*. 2010;46(4):765-81.

[13] Paty AC, Gomes do Espírito Santo E, Suzan F. Étude des cryptorchidies et hypospadias opérés en France de 1998 à 2008 chez le petit garçon de moins de 7 ans à partir des données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire; 2011. 60 p. Disponible à : http://www.invs.sante.fr/publications/2011/malformations_congenitales/index.html

[14] Hédelin G, Remontet L. Évolution du cancer du testicule en France. *Andrologie*. 2002;12(3):269-73.

[15] Giwercman A, Müller J, Skakkeboek NE. Cryptorchidism and testicular neoplasia. *Horm Res*. 1988;30(4-5):157-63.

[16] Institut national de la santé et de la recherche médicale. Expertise collective. *Cancers-environnement*. Paris: Inserm Éd. (coll. Expertise collective); 2008. 907 p.

Fertilité et cancer du testicule : une revue de la littérature

Marie Walschaerts (walschaerts.m@chu-toulouse.fr)¹, Louis Bujan^{1,2}, Roger Mieuisset^{1,3}, Patrick Thonneau⁴

1/ Groupe de recherche en fertilité humaine (EA3694), Université Paul Sabatier Toulouse III, Toulouse, France
3/ Groupe d'activité de médecine de la reproduction, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse, France

2/ Cecos Midi-Pyrénées, Hôpital Paule de Viguier, CHU de Toulouse, France
4/ Institut de recherche pour le développement, Tunis, Tunisie

Résumé / Abstract

Depuis 50 ans, on assiste à une forte augmentation de l'incidence du cancer du testicule, de certaines pathologies de l'appareil reproducteur masculin ainsi qu'à une baisse de la fertilité masculine. Malgré de nombreux travaux sur les facteurs de risque environnementaux de la survenue du cancer du testicule, l'analyse de la littérature ne permet pas de conclure de manière forte et cohérente dans ce domaine. L'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) fondée sur la conséquence d'une perturbation dans le développement des gonades pendant la vie fœtale n'expliquerait pas entièrement l'augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur et de la baisse de la qualité de la production du sperme. Les facteurs de risque de ces pathologies semblent multifactoriels, à la fois environnementaux mais également génétiques.

Une surveillance de la santé reproductive de l'homme permettrait d'éliminer les principales causes impactant sur l'appareil génital masculin et d'identifier les véritables facteurs de risque environnementaux et génétiques.

Fertility and testis cancer: a literature review

For the last 50 years, the incidence of testicular cancer and diseases of male genital tract has risen markedly in parallel to a decline in male fertility. Despite numerous reports on environmental risk factors for the occurrence of testicular cancer, the literature does not conclude precisely in this area. The hypothesis of testicular dysgenesis syndrome (TDS) based on the result of a disruption of gonadal development during fetal life does not completely explain the increase in diseases of the male reproductive system and the decline in quality of sperm production. Risk factors for these diseases seems to be multifactorial, both environmental as well as genetic.

The monitoring of male reproductive health would eliminate the main causes impacting the male genital tract, and may help to identify the effective environmental and genetic risk factors.

Mots clés / Key words

Cancer du testicule, fertilité, incidence, facteurs de risque / *Testicular cancer, fertility, incidence, risk factors*

Introduction

Si le cancer du testicule est une maladie relativement rare, représentant de 1 à 2% des cancers chez l'homme, il s'agit toutefois du premier cancer chez l'homme jeune, entre 20 et 35 ans. Pour 95% d'entre eux, les cancers du testicule sont des tumeurs germinales testiculaires, habituellement divisées en séminomes et en non-séminomes [1].

Depuis maintenant plus de 50 ans, l'incidence du cancer du testicule est en forte et constante augmentation dans la plupart des pays industrialisés, suscitant de nombreux travaux visant à expliquer les raisons de cette tendance et, par conséquent, à identifier les potentiels facteurs de risque de cette pathologie néoplasique [2-5].

De plus, le cancer du testicule prend place dans un contexte plus général d'altération des fonctions reproductrices masculines comme la baisse de la fertilité ou l'augmentation d'incidence de certaines malformations génitales masculines (cryptorchidie, hypospadias) [6-9]. Ce constat

a amené la communauté scientifique internationale à émettre des hypothèses d'ordre environnemental (qu'elles soient liées aux modes de vie personnelle ou professionnelle) pouvant expliquer l'émergence récente et importante de ces pathologies de la sphère reproductive masculine.

Une étude récente a été réalisée par Jorgensen *et coll.* sur l'évolution de la qualité du sperme et de l'incidence du cancer du testicule en Finlande. Elle a mis en évidence une concentration spermatique passant de 67 à 48 millions de spermatozoïdes par millilitres (mL) pour les cohortes de naissance 1979-1981 à 1987 avec, en parallèle, une augmentation de l'incidence du cancer du testicule chez les hommes âgés de 10 à 59 ans entre 1954 et 2008, c'est-à-dire pour des cohortes récentes. Ces résultats convergent vers une hypothèse environnementale comme facteur de risque, et les auteurs suggèrent la nécessité d'entreprendre une surveillance de la santé reproductive de l'homme afin d'éliminer les principales causes délétères à son appareil génital [10].

Dans ce travail, nous examinerons tout d'abord l'évolution temporelle et géographique du cancer du testicule et présenterons les principaux facteurs de risque actuellement bien documentés ainsi que les hypothèses environnementales sous-jacentes, puis nous aborderons les relations entre cette pathologie et la production spermatique.

Méthodologie

La méthode utilisée pour cette revue de la littérature a consisté à interroger la base de données PubMed au moyen des mots-clés « *testis cancer / fertility / incidence / risk factor* ».

D'une part, seuls les articles les plus pertinents ont été pris en compte, c'est-à-dire ceux présentant des résultats nouveaux pour le milieu scientifique et ceux dont la méthodologie utilisée était clairement signifiée et pertinente (cas-témoins, études de cohortes, études transversales, études exposés-non-exposés) en adéquation avec l'objectif de l'étude.

D'autre part, la recherche a été limitée aux articles les plus récemment publiés, c'est-à-dire durant les 20 dernières années. Un total de 166 articles a été trouvé en première intention et finalement 53 articles ont été considérés pour cette revue et indexés comme références, auxquels ont été ajoutés les autres articles de ce numéro.

Incidence du cancer du testicule

Si l'incidence du cancer du testicule a globalement et notablement augmenté au cours des 50 dernières années, il est important de noter des différences majeures dans le taux d'augmentation (vitesse de survenue), dans les taux actuels enregistrés, mais aussi selon la composition des populations. Les taux « régionaux » actuellement les plus élevés sont observés en Australie, en Amérique du Nord et en Europe du Nord (à l'exception notable de la Finlande), avec des taux allant de 5 à 10 pour 100 000 personne-années (taux standardisés sur la population mondiale) ; en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud, ces taux sont généralement inférieurs à 2 pour 100 000. Par ailleurs et quel que soit le pays considéré, les taux sont nettement plus élevés dans les populations caucasiennes que noires ou asiatiques [2].

En Europe, c'est le Danemark (10 pour 100 000) et la Norvège (8 pour 100 000) qui présentent les taux les plus élevés, suivis par la Suisse (7 pour 100 000) [3]. En analysant l'évolution temporelle durant 20 années mais aussi l'évolution spatiale de l'incidence du cancer du testicule en Europe, des auteurs ont mis en évidence un gradient Est/Ouest dans les régions baltiques, ainsi qu'un gradient Nord/Sud dans les régions de l'Europe de l'Ouest. Par ailleurs, ce travail illustre bien deux notions différentes :

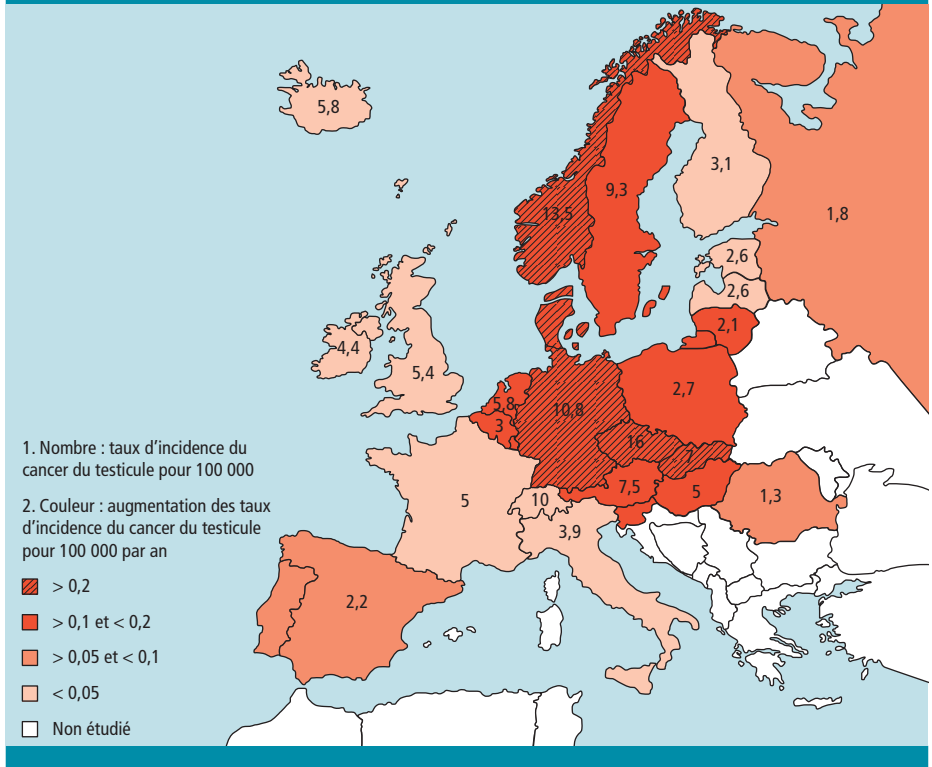
- d'une part, l'augmentation temporelle et géographique de l'incidence ;
- d'autre part, les taux actuels de cette même incidence (figure 1) [4].

En effet, comme l'illustre la figure 1, la Finlande présente à la fois un taux d'incidence faible (3 pour 100 000) ainsi qu'une augmentation modérée (<0,10 pour 100 000 par an) contrairement à la Norvège (incidence à 13 pour 100 000 avec une augmentation annuelle de plus de 0,20 pour 100 000).

En France, en 2005, le taux d'incidence a été estimé à 6 pour 100 000, soit une augmentation annuelle moyenne de 2,5% [11], incidence qui a doublé en 20 ans et est assez semblable à celle de nombreux autres pays européens [12]. En pratique, cela signifie que plus de 1 500 nouveaux cas de cancer du testicule sont diagnostiqués en France chaque année.

Une donnée particulièrement importante est l'effet « cohorte de naissance » du cancer du testicule [13;14]. Cet effet, que l'on peut qualifier d'effet générationnel, est observé lorsque l'année de naissance du patient est un facteur déterminant de l'évolution du taux d'incidence. Ainsi, un homme né une année donnée a un risque différent de développer un cancer du testicule à âge égal qu'un homme né une autre année. Mis en évidence très rapidement dans les études menées dans les pays scandinaves, cet effet cohorte de naissance a également été clairement identifié pour les données issues des autres pays européens y compris

Figure 1 Taux d'incidence du cancer du testicule et augmentation annuelle de l'incidence en Europe (adapté de Huyghe et coll. [4]) / Figure 1 Incidence rates of testicular cancer and annual increase in incidence in Europe (adapted from Huyghe et al. [4])



françaises. À ce sujet, il est intéressant de noter que pour bon nombre de pays européens, on remarque une baisse du risque de cancer du testicule pour les populations nées entre les deux guerres, pouvant ainsi faire évoquer un rôle de certaines modifications environnementales (alimentation, par exemple) survenues au cours de cette période [15].

On retiendra donc :

- l'augmentation d'incidence forte (au-delà de 10 pour 100 000 pour certains pays) et rapide (un demi-siècle) excluant ainsi un possible effet « génétique » ;
- la notion de disparités régionales inexplicables ;
- et surtout, un effet générationnel (« cohorte de naissance ») qui, allié à un pic de survenue de ce cancer entre 20 et 35 ans, oriente dans le sens de changements majeurs intervenus au cours de la vie intra-utérine (c'est-à-dire durant des expositions environnementales et/ou professionnelles de la mère et qui vont avoir des répercussions sur le développement *in utero*).

Facteurs de risque du cancer du testicule

La cryptorchidie, définie comme l'absence d'un ou des deux testicules dans le scrotum et diagnostiquée le plus souvent à la naissance, est actuellement le principal facteur de risque du cancer du testicule [16;17]. Avec un taux d'incidence actuellement estimé entre 2 et 5% des naissances, la cryptorchidie pourrait expliquer partiellement une partie des nouveaux cas de cancer du testicule. Si la présence d'un testicule en position haute est un facteur de risque majeur de survenue du cancer du testicule, il importe de bien comprendre que la notion de facteur de risque signifie une « augmentation du risque » et qu'il reste bien sûr évident qu'une part importante des hommes présentant une cryptorchidie à la naissance ne présenteront pas un cancer du testicule et qu'inversement, une part importante

des hommes diagnostiqués avec un cancer du testicule ne présentaient pas de testicules en position cryptorchide à la naissance [7;18]

Parmi les autres facteurs de risque de survenue du cancer du testicule, le fait d'avoir un parent ayant eu un cancer de la sphère reproductive (cancer du testicule, cancer de la prostate, cancer du sein) ou une cryptorchidie augmente le risque de survenue du cancer du testicule [19] ou bien encore, le fait d'avoir eu un petit ou un grand poids à la naissance, une hernie inguinale, d'être prématuré ou jumeau [17].

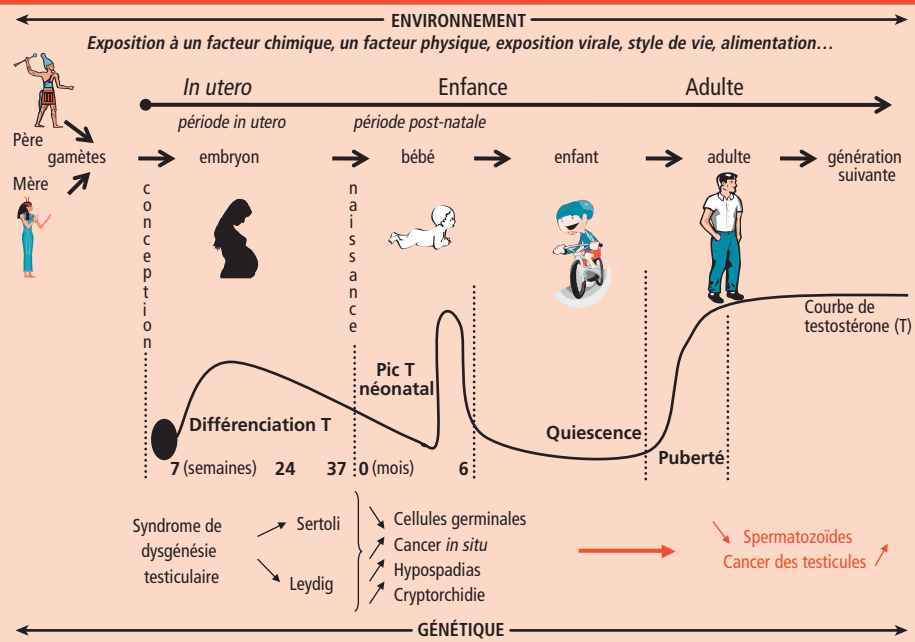
Toutefois, et en dehors de ces facteurs de risque déjà identifiés, plusieurs questions persistent quant aux autres facteurs pouvant expliquer une si forte augmentation de la survenue de cette pathologie. La différence régionale observée dans les taux d'incidence du cancer du testicule, la présence d'un effet « cohorte de naissance », ainsi que l'augmentation de certaines malformations uro-génitales ont ainsi amené à considérer un rôle éventuel d'expositions environnementales et/ou des conditions de vie survenues au cours de deux fenêtres d'exposition majeures : des expositions survenues au cours de la vie *in utero* et des expositions survenues durant la vie adulte de l'homme.

Expositions au cours de la vie *in utero*

S'appuyant sur les études d'incidence (effet « cohorte de naissance »), sur des constatations histo-embryologiques et sur une complémentarité des effets¹ sur la sphère reproductive humaine

¹ La notion de complémentarité signifie que, selon le degré et le moment des atteintes *in utero*, plusieurs types d'effets pourront être observés et notamment que tous ces effets présentent des facteurs de risque communs (par exemple, relation cryptorchidie et cancer du testicule, cryptorchidie et hernie inguinale, etc.).

Figure 2 Rôle des expositions environnementales et de la génétique dans l'atteinte de l'appareil reproducteur masculin (schéma basé sur l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire développé par Skakkebaek et coll. [23] et sur les temps au cours desquels les facteurs environnementaux peuvent avoir un impact délétère sur la spermatogénèse en relation avec les événements majeurs dans le développement testiculaire et sa fonction, adapté de Sharpe [58]) / *Figure 2* Impact of environmental exposures and genetics in testis development and function (based on testicular dysgenesis syndrome developed by Skakkebaek et al. [23] and on periods during which environmental factors can negatively impact spermatogenesis in relation to the major events in testis development and function, adapted from Sharpe [58])



L'exposition à un facteur exogène peut être présente :
 - durant la vie *in utero* (exemple : DES) ;
 - durant l'enfance (exemple : [59]) ;
 - chez l'adulte (exemple : DBCP [60]). L'hypothèse du TDS permet d'intégrer différentes conséquences d'une exposition *in utero* mais cette hypothèse est actuellement largement discutée [25;27]. Par ailleurs, l'exposition de l'adulte peut avoir pour conséquence des perturbations de la fonction de reproduction (exemples : DBC, pesticide) comme une atteinte de la spermatogénèse non seulement quantitative mais également qualitative et une augmentation des fausses couches spontanées (qualité du *conceptus*).
 L'exposition multiple de l'homme (facteurs de risques chimiques, physiques, habitudes et mode de vie...) doit être envisagée dans sa complexité, avec, à l'esprit, la notion de la possible continuité décrite dans ce schéma et la notion d'exposition multiple à différentes périodes de la vie de la conception jusqu'à la ou les générations suivantes. Savoir comment intervient le fond génétique dans ce schéma reste une vraie question (exemple : polymorphisme dans le gène MDRG et sensibilité à un toxique).

(cancer du testicule, cryptorchidie [20], hernie inguinale [21], hydrocèle [22], atrophie testiculaire [16], spermatogénèse altérée [21;22]), Skakkebaek et coll. ont proposé l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire (TDS) qui serait la conséquence d'une perturbation dans le développement des gonades pendant la vie fœtale [23]. Sharpe et Skakkebaek suggèrent qu'une perturbation hormonale serait à l'origine des troubles de la santé reproductive. Ainsi, le TDS s'appuie sur l'hypothèse d'une exposition à des perturbateurs endocriniens à l'origine d'un effet délétère sur l'appareil reproducteur masculin, pouvant entraîner des pathologies telles que la cryptorchidie ou l'hypospadias et, à plus long terme, la survenue du cancer du testicule ou encore des atteintes moins sévères comme l'altération de la spermatogénèse (figure 2) [24]. Bien que cette hypothèse du TDS ait été largement discutée et appréciée dans le milieu scientifique, elle est toutefois jugée insuffisante pour expliquer de telles augmentations des pathologies de l'appareil reproducteur masculin [25], voire finalement non fondée par manque de preuves [26].
 Récemment, Joffe a publié une discussion sur l'évolution de la fertilité humaine [27]. Une détérioration de la santé reproductive masculine au cours du XX^e siècle est clairement établie, notamment

avec la forte augmentation du cancer du testicule mais pour des raisons qui restent, selon lui, obscures. Le syndrome du TDS ne peut pas expliquer entièrement cette forte augmentation. C'est pourquoi cet auteur suppose que les manifestations du TDS seraient dues à des altérations génétiques des cellules germinales induites par l'environnement. De génération en génération, la détérioration initialement mineure s'amplifierait, entraînant des effets délétères plus sévères et/ou plus nombreux sur le système reproducteur masculin. C'est ce que les auteurs de la vaste étude norvégienne ont supposé en évaluant, à partir de 3 711 cas de cancer du testicule et 371 100 témoins, la fertilité chez les parents de ces cas et témoins, à partir du nombre d'enfants nés. Ils ont observé que les mères des cas avaient significativement moins d'enfants que celles des témoins. Parmi les pères, aucune différence statistique n'a été mise en évidence bien que cela soit à la limite de la significativité (OR=0,97 ; p(tendance)=0,057). Les auteurs concluent, pour expliquer cette relation entre l'infertilité et le cancer du testicule, à la prédominance de l'héritage du patrimoine génétique se modifiant sur plusieurs générations plutôt qu'à un changement récent dans l'environnement, c'est-à-dire uniquement la responsabilité d'une exposition à des perturbateurs endocriniens [28].

Concernant l'exposition au cours de la période intra-utérine qui demeure une période délicate à étudier, plusieurs études ont été menées. L'exposition au tabagisme de la mère durant la grossesse a été rapportée dans plusieurs études [29;30], mais non mise en évidence dans une récente méta-analyse, ni par l'examen du taux de nicotine chez les mères et les enfants atteints ultérieurement d'un cancer du testicule [31]. Un certain nombre d'autres expositions maternelles ont été associées à un risque de survenue du cancer du testicule, comme l'utilisation d'hormones [32], l'exposition au diéthylstilbestrol [33] ou l'exposition à des perturbateurs endocriniens chimiques (cis-nonachlor [34], trans-nonachlor, p,p'-DDE [35]). Il a également été observé une association entre le cancer du testicule et l'exposition professionnelle de parents agriculteurs [36] ou celle de mères ayant travaillé dans le secteur de la santé [37].

Expositions au cours de la vie adulte

Bien que de nombreuses études menées sur les facteurs de risque du cancer du testicule n'aient pas toutes conclu à un rôle probable d'expositions environnementales et/ou professionnelles, certaines ont mis en évidence un risque augmenté lors de certaines expositions professionnelles.

Ainsi, des associations significatives (mais obtenues le plus souvent à partir de petits échantillons de population) ont été observées entre le cancer du testicule et certaines professions : chez les agriculteurs [38;39], les métallurgistes [40;41], les contrôleurs de trafic des chemins de fer, les ingénieurs électriciens, ou encore chez des hommes exposés à certains insecticides (composés hydrocarbonés aliphatiques et alicycliques) [42], les pompiers [43], les hommes servant dans les forces armées [44;45], les policiers (exposition aux radars) [46] et chez des hommes exposés à des champs électromagnétiques [47]. D'autres études ont également mis en évidence des taux plus élevés de polychlorobiphényles (PCB) chez les hommes atteints d'un cancer du testicule [34].

À partir de l'ensemble de ces études (avec des méthodologies diverses et portant sur des populations très ciblées), il est difficile d'avoir une évaluation fiable du rôle exact des expositions environnementales et/ou professionnelles comme facteurs de risque du cancer du testicule. Une étude a été effectuée sur une série de 229 cas et 800 témoins issus de cinq hôpitaux (Toulouse, Lyon, Paris, Strasbourg et Rennes), incluant à la fois des expositions environnementales et des antécédents médicaux et familiaux de l'homme. Nous avons retrouvé, classiquement, d'une part les antécédents de cryptorchidie et, d'autre part, les antécédents familiaux de cancer du sein ou du testicule comme facteurs de risque majeurs du cancer du testicule, mais aucun facteur de risque professionnel et/ou environnemental spécifique (très certainement dû au poids trop important des facteurs médicaux et familiaux) [19] (tableau 1). Il reste par ailleurs, dans ce domaine, à déterminer le poids relatif de facteurs génétiques comme facteurs de risque de survenue du cancer du testicule ; cette hypothèse quant au risque génétique est d'ailleurs évoquée dans l'étude

Tableau 1 Facteurs environnementaux, professionnels et familiaux du cancer du testicule chez 229 cas et 800 témoins (adapté de Walschaerts et coll. [19]) / *Table 1* Environmental, occupation and reproductive health history of 229 men with testicular cancer and 800 controls (adapted from Walschaerts et al. [19])

	OR ^a	IC95%	OR ^b	IC95%
Expositions environnementales				
Environnement				
Urbain				
Rural	1,63	[1,16-2,29]	1,43	[0,83-2,46]
Activité de jardinage				
Non				
Oui	1,84	[1,23-2,75]	0,62	[0,30-1,26]
Expositions professionnelles				
Métallurgie				
Non				
Oui	1,96	[1,00-3,86]	1,49	[0,53-4,15]
Chimie				
Non				
Oui	1,88	[1,14-3,10]	1,57	[0,74-3,33]
Production de colle				
Non				
Oui	2,21	[1,15-4,25]	1,41	[0,46-4,29]
Soudure				
Non				
Oui	2,84	[1,51-5,35]	1,49	[0,53-4,15]
Antécédents médicaux et familiaux				
Antécédent de cryptorchidie chez l'homme				
Non				
Oui	3,02	[1,90-4,79]	3,07	[1,70-5,54]
Antécédent familial de cryptorchidie				
Non				
Oui	2,85	[1,70-4,79]	2,50	[1,29-4,84]
Antécédent familial de cancer du testicule				
Non				
Oui	9,58	[4,01-22,88]	15,25	[3,74-62,11]
Antécédent familial de cancer de la prostate				
Non				
Oui	1,80	[1,08-3,02]	1,25	[0,61-2,54]
Antécédent familial de cancer du sein				
Non				
Oui	1,77	[1,20-2,60]	2,15	[1,28-3,61]

^a OR : odds ratio ajusté sur l'âge de l'homme et la durée d'exposition.

^b OR : odds ratio ajusté sur l'âge de l'homme, la durée d'exposition, les expositions environnementales et professionnelles et les antécédents médicaux et familiaux de l'homme adulte.

de Aschim et coll. dont les résultats semblent indiquer que la génétique plutôt que l'environnement pourrait être impliquée dans les problèmes de fertilité et du cancer du testicule [28].

Production spermatique et cancer du testicule

Depuis quelques années, il a été décrit dans la littérature, à partir d'études cas-témoins ou prospectives, une relation entre fertilité et cancer du testicule ; l'objectif était soit de juger la fréquence de la pathologie chez des hommes ayant un spermogramme altéré, soit de décrire les conséquences des traitements administrés sur la fertilité et la récupération de la spermatogenèse.

Fertilité avant traitement

Plusieurs études cas-témoins ont ainsi mis en évidence une association entre la fécondité et le risque de survenue du cancer du testicule, ainsi qu'un risque augmenté de développer la pathologie chez les hommes ayant un petit nombre d'enfants [48;49]. L'étude de Baker et coll. a rapporté, parmi 201 cas de cancer du testicule et 204 témoins, un taux moins important d'enfants chez les cas (OR=0,67 ; IC95% [0,42-1,06]), ainsi que la présence d'une cause d'infertilité plus importante (OR=9,47 ; IC95% [1,19-75,20]) ou d'une numération spermatique plus faible (OR=5,85 ;

IC95% [1,28-26,70]) [48]. Dans une étude portant sur une cohorte de 3 530 hommes atteints d'un cancer du testicule et de 1 488 957 témoins, Jacobsen et coll. ont également mis en évidence une relation entre le cancer du testicule et une majoration des difficultés à concevoir (OR=0,93 ; IC95% [0,89-0,97]) [50].

Ce phénomène a aussi été constaté à partir d'études prospectives. La première étude incluait 32 442 couples dont l'homme avait réalisé un examen de sperme pour des problèmes de fertilité. Au total, 89 cas de cancer du testicule ont été diagnostiqués, soit un ratio d'incidence standardisé de 1,6 (IC95% [1,3-1,9]) par rapport à la population générale. Une faible concentration spermatique (ratio d'incidence 2,3), une faible mobilité (2,5) et une plus forte proportion de spermatozoïdes anormaux (3,0) étaient associées à un risque de cancer du testicule [51]. La seconde étude, plus récente, a mis en évidence un risque 20 fois plus élevé de développer un cancer du testicule chez les hommes infertiles présentant des analyses spermatiques anormales [52].

Par ailleurs, une étude de 2010, menée auprès de 100 patients atteints d'un cancer du testicule, a analysé et comparé les caractéristiques spermatiques selon le type histologique. Parmi les 37 patients présentant un séminome, la concentration spermatique moyenne était de

25,98 ± 32,50 millions de spermatozoïdes par mL contre 14,46 ± 14,90 millions de spermatozoïdes par mL chez les 63 non-séminomes. Seule une différence statistique a été observée pour la mobilité totale de spermatozoïdes morphologiquement normaux. Finalement, les hommes atteints d'un non-séminome semblaient présenter un sperme de moins bonne qualité que ceux atteints d'un séminome [53].

Fertilité après traitement

Des progrès thérapeutiques majeurs ont été réalisés au cours des 30 dernières années et ont permis de diminuer considérablement la mortalité (45%) de cette pathologie [14], mais les effets délétères des traitements, en particulier l'infertilité, sont toujours une préoccupation majeure de ces jeunes patients qui ne sont pas encore parents. Depuis quelques années, on assiste à une forte augmentation des autoconservations de sperme avant traitement du cancer du testicule [54], la diminution de la fertilité (30%) liée aux effets nocifs des traitements étant clairement établie [6]. Plusieurs autres articles mettent ainsi en évidence une diminution de la fertilité après différents traitements, avec une difficulté plus grande dans la réalisation du projet parental chez des patients atteints d'un cancer du testicule (OR=6,41 ; IC95% [2,72-15,13]) que chez des témoins [55], ou encore un taux plus faible de succès de grossesse après traitement (49%) par rapport à celui observé avant traitement (82%) (p<0,001) [56]. Il faut noter, dans cette dernière étude, qu'aucune différence dans la réussite du projet parental n'a été observée selon le type de traitement (chirurgie seule, radiothérapie, chimiothérapie, p=0,233), contrairement à l'étude de Huyghe et coll. qui observe un effet significativement plus délétère de la radiothérapie que de la chimiothérapie sur la spermatogenèse [6]. Il a également été observé une détérioration de la chromatine de l'ADN du spermatozoïde, toujours présente 24 mois après la fin d'un traitement chimiothérapique [57].

Conclusion

À ce jour, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule depuis les 50 dernières années est clairement établie (avec toutefois des différences géographiques régionales et ethniques non encore expliquées), constatation qui doit être mise en parallèle avec une diminution de la production spermatique et une augmentation des pathologies de l'appareil reproducteur masculin. Ce véritable problème de santé publique (en France, plus de 1 500 nouveaux cas de cancer du testicule par an, avec des conséquences importantes pour ces hommes quant à leur fertilité ultérieure) doit inciter la communauté scientifique et les pouvoirs publics à poursuivre le suivi de l'incidence du cancer du testicule (poursuite de l'augmentation ou bien survenue d'une phase de plateau voire de décroissance). Des recherches spécifiques doivent également être menées quant aux facteurs de risque de cette pathologie qui, d'une part, semble multifactorielle (environnementale mais également génétique) et, d'autre part, semble s'articuler sur le plan physiopathologique avec les autres pathologies reproductrices masculines (cryptorchidie, hypospadias, baisse de la spermatogenèse).

Références

- [1] Bosl GJ, Motzer RJ. Testicular germ-cell cancer. *N Engl J Med.* 1997;337(4):242-53.
- [2] Purdue MP, Devesa SS, Sigurdson AJ, McGlynn KA. International patterns and trends in testis cancer incidence. *Int J Cancer.* 2005;115(5):822-7.
- [3] Chia VM, Quraishi SM, Devesa SS, Purdue MP, Cook MB, McGlynn KA. International trends in the incidence of testicular cancer, 1973-2002. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(5):1151-9.
- [4] Huyghe E, Plante P, Thonneau PF. Testicular cancer variations in time and space in Europe. *Eur Urol.* 2007;51(3):621-8.
- [5] Kudjawu Y, Danzon A, Bloch J. Évolution nationale et variations régionales du taux de patients opérés pour cancer du testicule en France, 1998-2008. *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;(7-8-9):106-10.
- [6] Huyghe E, Matsuda T, Daudin M, Chevreau C, Bachaud JM, Plante P, et al. Fertility after testicular cancer treatments: results of a large multicenter study. *Cancer.* 2004;100(4):732-7.
- [7] Thonneau PF, Gandia P, Mieusset R. Cryptorchidism: incidence, risk factors, and potential role of environment; an update. *J Androl.* 2003;24(2):155-62.
- [8] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305(6854):609-13.
- [9] Suzan F, Paty AC, Gomes Do Espirito Santo E. Cryptorchidies et hypospadias opérés en France chez le garçon de moins de 7 ans (1998-2008). *Bull Epidemiol Hebd.* 2012;(7-8-9):103-6.
- [10] Jorgensen N, Vierula M, Jacobsen R, Pukkala E, Perheentupa A, Virtanen HE, et al. Recent adverse trends in semen quality and testis cancer incidence among Finnish men. *Int J Androl.* 2011;34(4 Pt 2):e37-48.
- [11] Belot A, Grosclaude P, Bossard N, Jouglu E, Benhamou E, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2008;56(3):159-75.
- [12] Walschaerts M, Huyghe E, Muller A, Bachaud JM, Bujan L, Thonneau P. Doubling of testicular cancer incidence rate over the last 20 years in southern France. *Cancer Causes Control.* 2008;19(2):155-61.
- [13] Bergstrom R, Adami HO, Mohner M, Zatonski W, Storm H, Ekblom A, et al. Increase in testicular cancer incidence in six European countries: a birth cohort phenomenon. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(11):727-33.
- [14] Bray F, Richiardi L, Ekblom A, Pukkala E, Cuninkova M, Møller H. Trends in testicular cancer incidence and mortality in 22 European countries: continuing increases in incidence and declines in mortality. *Int J Cancer.* 2006;118(12):3099-111.
- [15] Ekblom A, Akre O. Increasing incidence of testicular cancer—birth cohort effects. *APMIS.* 1998;106(1):225-9; discussion 9-31.
- [16] Møller H, Prener A, Skakkebaek NE. Testicular cancer, cryptorchidism, inguinal hernia, testicular atrophy, and genital malformations: case-control studies in Denmark. *Cancer Causes Control.* 1996;7(2):264-74.
- [17] Cook MB, Akre O, Forman D, Madigan MP, Richiardi L, McGlynn KA. A systematic review and meta-analysis of perinatal variables in relation to the risk of testicular cancer—experiences of the son. *Int J Epidemiol.* 2010;39(6):1605-18.
- [18] Mieusset R, Bujan L, Massat G, Mansat A, Pontonnier F. Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod.* 1995;10(3):613-9.
- [19] Walschaerts M, Muller A, Auger J, Bujan L, Guerin JF, Le Lannou D, et al. Environmental, occupational and familial risks for testicular cancer: a hospital-based case-control study. *Int J Androl.* 2007;30(4):222-9.
- [20] Dieckmann KP, Pichlmeier U. Clinical epidemiology of testicular germ cell tumors. *World J Urol.* 2004;22(1):2-14.
- [21] Coupland CA, Forman D, Chilvers CE, Davey G, Pike MC, Oliver RT. Maternal risk factors for testicular cancer: a population-based case-control study (UK). *Cancer Causes Control.* 2004;15(3):277-83.
- [22] Gallagher RP, Huchcroft S, Phillips N, Hill GB, Coldman AJ, Coppin C, et al. Physical activity, medical history, and risk of testicular cancer (Alberta and British Columbia, Canada). *Cancer Causes Control.* 1995;6(5):398-406.
- [23] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
- [24] Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet.* 1993;341(8857):1392-5.
- [25] James WH. Further grounds for abandoning the concept of testicular dysgenesis syndrome: a response to the paper of Akre and Richiardi (2009). *Hum Reprod.* 2010;25(4):1084-6.
- [26] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2053-60.
- [27] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod.* 2010;25(2):295-307.
- [28] Aschim EL, Haugen TB, Tretli S, Grotmol T. Subfertility among parents of men diagnosed with testicular cancer. *Int J Androl.* 2008;31(6):588-94.
- [29] Pettersson A, Kaijser M, Richiardi L, Askling J, Ekblom A, Akre O. Women smoking and testicular cancer: one epidemic causing another? *Int J Cancer.* 2004;109(6):941-4.
- [30] Clemmesen J. Is pregnancy smoking causal to testis cancer in sons? A hypothesis. *Acta Oncol.* 1997;36(1):59-63.
- [31] Tuomisto J, Holl K, Rantakokko P, Koskela P, Hallmans G, Wadell G, et al. Maternal smoking during pregnancy and testicular cancer in the sons: a nested case-control study and a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2009;45(9):1640-8.
- [32] Weir HK, Marrett LD, Kreiger N, Darlington GA, Sugar L. Pre-natal and peri-natal exposures and risk of testicular germ-cell cancer. *Int J Cancer.* 2000;87(3):438-43.
- [33] Loughlin JE, Robboy SJ, Morrison AS. Risk factors for cancer of the testis. *N Engl J Med.* 1980;303(2):112-3.
- [34] Hardell L, van Bavel B, Lindstrom G, Carlberg M, Dreifaldt AC, Wijkstrom H, et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene, and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect.* 2003;111(7):930-4.
- [35] McGlynn KA, Quraishi SM, Graubard BI, Weber JP, Rubertone MV, Erickson RL. Polychlorinated biphenyls and risk of testicular germ cell tumors. *Cancer Res.* 2009;69(5):1901-9.
- [36] Kristensen P, Andersen A, Irgens LM, Bye AS, Vagstad N. Testicular cancer and parental use of fertilizers in agriculture. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(1):3-9.
- [37] Kardaun JW, Hayes RB, Pottern LM, Brown LM, Hoover RN. Testicular cancer in young men and parental occupational exposure. *Am J Ind Med.* 1991;20(2):219-27.
- [38] Fleming LE, Bean JA, Rudolph M, Hamilton K. Cancer incidence in a cohort of licensed pesticide applicators in Florida. *J Occup Environ Med.* 1999;41(4):279-88.
- [39] Møller H. Work in agriculture, childhood residence, nitrate exposure, and testicular cancer risk: a case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1997;6(2):141-4.
- [40] Pollan M, Gustavsson P, Cano MI. Incidence of testicular cancer and occupation among Swedish men gainfully employed in 1970. *Ann Epidemiol.* 2001;11(8):554-62.
- [41] Rhomberg W, Schmoll HJ, Schneider B. High frequency of metalworkers among patients with seminomatous tumors of the testis: a case-control study. *Am J Ind Med.* 1995;28(1):79-87.
- [42] Guo J, Pukkala E, Kyyronen P, Lindbohm ML, Heikkilä P, Kauppinen T. Testicular cancer, occupation and exposure to chemical agents among Finnish men in 1971-1995. *Cancer Causes Control.* 2005;16(2):97-103.
- [43] Bates MN. Registry-based case-control study of cancer in California firefighters. *Am J Ind Med.* 2007;50(5):339-44.
- [44] Foley S, Middleton S, Stitson D, Mahoney M. The incidence of testicular cancer in Royal Air Force personnel. *Br J Urol.* 1995;76(4):495-6.
- [45] Ryder SJ, Crawford PI, Pethybridge RJ. Is testicular cancer an occupational disease? A case-control study of Royal Naval personnel. *J R Nav Med Serv.* 1997;83(3):130-46.
- [46] Finkelstein MM. Cancer incidence among Ontario police officers. *Am J Ind Med.* 1998;34(2):157-62.
- [47] Baumgardt-Elms C, Ahrens W, Bromen K, Boikat U, Stang A, Jahn I, et al. Testicular cancer and electromagnetic fields (EMF) in the workplace: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Causes Control.* 2002;13(10):895-902.
- [48] Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control.* 2005;16(3):295-9.
- [49] Møller H, Skakkebaek NE. Risk of testicular cancer in subfertile men: case-control study. *BMJ.* 1999;318(7183):559-62.
- [50] Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Skakkebaek NE, Møller H. Fertility and offspring sex ratio of men who develop testicular cancer: a record linkage study. *Hum Reprod.* 2000;15(9):1958-61.
- [51] Jacobsen R, Bostofte E, Engholm G, Hansen J, Olsen JH, Skakkebaek NE, et al. Risk of testicular cancer in men with abnormal semen characteristics: cohort study. *BMJ.* 2000;321(7264):789-92.
- [52] Raman JD, Nobert CF, Goldstein M. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *J Urol.* 2005;174(5):1819-22; discussion 22.
- [53] Fraietta R, Spaine DM, Bertolla RP, Ortiz V, Cedenho AP. Individual and seminal characteristics of patients with testicular germ cell tumors. *Fertil Steril.* 2010;94(6):2107-12.
- [54] Walschaerts M, Muller A, Daudin M, Hennebicq S, Huyghe E, Thonneau P. Sperm cryopreservation: recent and marked increase in use for testicular cancer compared with Hodgkin disease. *J Androl.* 2007;28(6):801-3.
- [55] Kim C, McGlynn KA, McCorkle R, Zheng T, Erickson RL, Niebuhr DW, et al. Fertility among testicular cancer survivors: a case-control study in the U.S. *J Cancer Surviv.* 2010;4(3):266-73.
- [56] Matos E, Skrbinc B, Zakotnik B. Fertility in patients treated for testicular cancer. *J Cancer Surviv.* 2010;4(3):274-8.
- [57] O'Flaherty C, Hales BF, Chan P, Robaire B. Impact of chemotherapeutics and advanced testicular cancer or Hodgkin lymphoma on sperm deoxyribonucleic acid integrity. *Fertil Steril.* 2010;94(4):1374-9.
- [58] Sharpe RM. Environmental/lifestyle effects on spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;365(1546):1697-712.
- [59] Mocarelli P, Gerthoux PM, Patterson DG Jr, Milani S, Limonta G, Bertona M, et al. Dioxin exposure, from infancy through puberty, produces endocrine disruption and affects human semen quality. *Environ Health Perspect.* 2008;116(1):70-7.
- [60] Whorton D, Milby TH, Krauss RM, Stubbs HA. Testicular function in DBCP exposed pesticide workers. *J Occup Med.* 1979;21(3):161-6.

Mécanismes et enjeux de la perturbation endocrinienne

Nadia Quignot¹, Robert Barouki², Laurianne Lesné³, Emmanuel Lemazurier¹, Bernard Jégou^{3,4} (bernard.jegou@univ-rennes1.fr)

1/ Institut national de l'environnement industriel et des risques (Ineris) ; Toxicologie expérimentale, Parc technologique Alata, Verneuil-en-Halatte, France

2/ Inserm, UMR S-747, Université Paris Descartes, Paris, France

3/ Inserm, Institut de recherche sur la santé, l'environnement et le travail (Irset) U1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

4/ Université de Rennes 1, UMR S-1085, Rennes, France

Résumé / Abstract

Le système endocrinien est un système complexe, qui repose sur le fonctionnement de nombreuses glandes. Chacune d'entre elles sécrète des hormones qui diffusent dans l'organisme par la circulation sanguine et lymphatique. Ce système hormonal est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques. Toute substance étrangère à l'organisme susceptible d'altérer ce fonctionnement est appelée « perturbateur endocrinien » (PE). Depuis de nombreuses années, la problématique PE interpelle les chercheurs, le grand public, et les organismes réglementaires. Des efforts particuliers ont été faits pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action. Les mécanismes les mieux caractérisés à ce jour sont l'interaction avec les récepteurs hormonaux et l'altération de la synthèse et du métabolisme des hormones. Cependant, au fur et à mesure des progrès réalisés sur la compréhension des mécanismes d'action des PE, d'autres questions apparaissent comme autant de nouveaux défis. Ces nouvelles problématiques sont les effets des faibles doses, des mélanges de substances et des fenêtres de susceptibilité aux expositions au cours du développement fœtal en particulier. Les travaux sur ces questions auront un impact non seulement sur la compréhension des modes d'action, mais aussi sur la prédiction de la survenue de ces effets toxiques et sur le cadre réglementaire qui régit l'utilisation des produits chimiques.

Mots clés / Key words

Régulation hormonale, toxicité, perturbateurs endocriniens / Hormonal regulation, toxicity, endocrine disruptors

Historique et définitions

Le système endocrinien est un système complexe, qui repose sur le fonctionnement de nombreuses glandes disséminées dans tout le corps, par exemple l'hypophyse, le pancréas, la thyroïde, les glandes surrénales, les testicules et les ovaires. Il est indispensable au maintien de l'ensemble des équilibres biologiques nécessaire à la vie. Il contrôle un très grand nombre de fonctions essentielles telles que la reproduction et le développement (systèmes des hormones sexuelles notamment), le métabolisme énergétique et les équilibres nutritionnels et ioniques (systèmes des hormones thyroïdiennes, pancréatiques et surrénales notamment), le développement neurocognitif (systèmes neurostéroïdiens et thyroïdiens notamment). Il est donc compréhensible que, depuis plus de vingt ans, l'intérêt et les craintes de la communauté scientifique, du grand public et des autorités vis-à-vis du potentiel de certains polluants environnementaux à altérer les équilibres hormonaux n'aient cessé de croître suite à la publication d'articles faisant état en particulier de la survenue d'anomalies du développement et de la reproduction. Ces anomalies ont été observées dans la faune sauvage en contact avec des milieux pollués et chez les rongeurs de laboratoire exposés à différents agents chimiques [1-3]. Les premières observations ont mis en évidence des effets sur le système reproducteur et sur le développement, ce qui a conduit certains auteurs à proposer que l'accumulation de ces polluants puisse intervenir dans l'évolution de la fertilité humaine. Ces observations ont amené à considérer que toute substance étrangère à l'organisme et susceptible d'altérer les équilibres hormonaux

est peu ou prou un « perturbateur endocrinien » (PE), le terme étant apparu en juin 1991 suite à un colloque organisé par la Fondation W. Alton Jones aux États-Unis. Toutefois, en complément de cette définition globale, plusieurs autres définitions ont été proposées qui, toutes, tirent leur origine de l'analyse détaillée des observations scientifiques, de l'importance accordée au phénomène et parfois même des divergences qui agitent les différents acteurs du débat sur la « perturbation endocrinienne ». Ainsi, à l'issue du colloque de Waybridge en Angleterre (1996), un PE a-t-il été défini comme étant « une substance exogène induisant des effets délétères chez un organisme sain, ou sa progéniture, suite à des altérations de son système endocrinien ». Peu de temps après (1997), l'*Environmental Protection Agency* (EPA) proposait une définition à caractère très « mécanistique » et selon laquelle un PE est « une substance exogène qui interfère avec la production, la sécrétion, le transport, le métabolisme, la liaison, l'action ou l'élimination des hormones naturelles responsables du maintien, de l'homéostasie et de la régulation des processus de développement ». De son côté, en 2002, l'Organisation mondiale de la santé a qualifié un PE comme étant « une substance exogène ou un mélange qui altère la/les fonction(s) du système endocrinien et, par voie de conséquence, cause un effet délétère sur la santé d'un individu, sa descendance ou des sous-populations » [4]. De toutes ces définitions, complémentaires à bien des égards, il faut retenir que la singularité de la perturbation endocrinienne est d'impliquer une altération des mécanismes de signalisation normaux, comme par exemple la signalisation par le récepteur de

l'oestradiol, plutôt que les mécanismes classiques de la toxicité comme la génotoxicité ou l'induction de l'apoptose.

Effets avérés et suspectés

Étant donnée la diversité des fonctions physiologiques impliquant le système endocrinien, les PE, connus pour leur action à différents niveaux et de différentes façons, peuvent agir au niveau des récepteurs cellulaires en imitant l'action d'hormones naturelles par fixation à la place du ligand endogène ou, alternativement, en bloquant ces récepteurs, empêchant ainsi l'action des hormones, ou en altérant le nombre de réceptions disponibles, ou encore en interférant avec les différents cofacteurs des récepteurs responsables de l'induction des gènes cibles des hormones. Ils peuvent aussi agir en modifiant la production, le stockage, le transport, la diffusion et l'élimination des hormones naturelles, comme indiqué dans la définition de l'EPA citée ci-dessus.

Compte tenu de cette particularité des PE de produire leurs effets *via* les mécanismes de signalisation physiologiques, leurs cibles sont difficiles à évaluer et la perturbation du système endocrinien peut, dans certains cas, apparaître à des concentrations bien plus faibles que celles qui alarment habituellement les toxicologues. De même, dans certains systèmes expérimentaux, plusieurs PE ne montrent pas de relation dose-effet classique, sans doute en raison de la complexité des régulations endocriniennes. En outre, un même PE peut avoir plusieurs mécanismes d'action tels que des effets oestrogéniques dans certains systèmes et anti-androgéniques dans d'autres, ce qui complique fortement la compréhension de ses effets.

De plus, la toxicité rapportée peut être due à des mélanges de composés. Enfin, outre la diversité de propriétés physico-chimiques des PE, on ne retrouve pas toujours de corrélation entre effet et structure chimique, sans doute en raison d'une compréhension insuffisante des mécanismes [5]. Notons aussi que ce qui est décrit sur les PE s'applique également à de nombreux mécanismes de toxicité impliquant des perturbations physiologiques, affectant par exemple les systèmes neurologique, immunitaire, ou la prolifération cellulaire par exemple. Enfin, il existe plusieurs exemples de divergences importantes entre les effets induits par certains PE tel que les phtalates lorsqu'ils sont testés chez la souris et chez le rat [6], ce qui pose la question fondamentale du choix du (des) modèle(s) animal(aux) le (les) plus pertinents pour l'étude de la perturbation endocrinienne.

Avérée dans le milieu aquatique suite à de nombreuses études, ou démontrée expérimentalement dans de multiples laboratoires sur les rongeurs (rat principalement), la perturbation du système endocrinien par des substances environnementales reste un sujet d'interrogations, voire de vives controverses lorsqu'elle concerne la santé humaine. Toutefois, les inquiétudes croissent à mesure que les études épidémiologiques mettent en évidence des évolutions négatives de différents paramètres liés à la santé reproductive humaine telles que la baisse de la qualité du sperme, l'augmentation de l'incidence des cancers hormono-dépendants, de celle de certaines anomalies du développement du tractus uro-génital masculin. Récemment, la mise en évidence de l'avancement de l'âge à la puberté tant chez les fillettes que chez les garçons de plusieurs pays développés a encore accru les préoccupations dans ce domaine [7-10]. Au centre des réflexions sur la perturbation endocrinienne chez les humains figurent certains effets avérés, comme les cas de cancer chez les enfants nés de femmes traitées par le diéthylstilbesterol (DES) [11], ou les modifications de sex-ratio observées dans la descendance des femmes exposées à la dioxine à Seveso [12], de même que les effets des polychlorobiphényles (PCB) sur les fonctions neurologiques et immunitaires notamment [13].

À ces situations observées après différentes catastrophes s'ajoutent aujourd'hui un nombre croissant d'études mettant en évidence : 1/ l'existence d'associations entre les niveaux d'exposition des populations humaines à certains PE comme le bisphénol A et certains pesticides chez les femmes enceintes et divers paramètres du développement du fœtus ou de l'enfant (e.g. poids de naissance, périmètre crânien, distance ano-génitale [14;15]) ; 2/ une augmentation du risque de certaines anomalies du développement, notamment de la cryptorchidie (non descente des testicules), comme par exemple chez les femmes ayant consommé des analgésiques entre le premier et le deuxième trimestre de la grossesse [16;17].

Les effets suspectés des PE ne se limitent pas aux sphères de la reproduction et du développement. En réalité, plusieurs autres cibles toxiques sont à présent suspectées soit à partir d'études épidémiologiques soit à partir d'observations expérimentales. Les effets les plus marquants ces dernières années ont été ceux décrits sur les équilibres métaboliques et sur l'obésité. De fait, plusieurs PE comme le bisphénol A et la dioxine

semblent associés à une augmentation des risques de maladies cardiovasculaires et métaboliques et, chez l'animal, à une augmentation du poids à l'âge adulte, notamment lorsque l'exposition a eu lieu en période périnatale [18]. Les polluants ayant ces propriétés sur le développement de la masse adipeuse sont à présent appelés "obésogènes". De plus, les expositions périnatales sont aussi associées à des modifications neurocomportementales. De tels effets ont été rapportés pour les métaux et les pesticides notamment [19]. Ils suscitent une inquiétude légitime. Les mécanismes d'action sont assez mal connus et il faut bien reconnaître que, malgré les travaux récents, la part de l'exposition aux PE dans l'augmentation de l'obésité, des pathologies métaboliques et neurocomportementales reste très difficile à apprécier. Cependant, étant donné les enjeux, ces observations sont suffisantes pour justifier des efforts de recherche particuliers, une vigilance accrue et, dans certains cas, des mesures de protection de la part des pouvoirs publics.

Défis scientifiques relatifs aux PE

Le caractère particulier des PE rend leur évaluation toxicologique particulièrement difficile. La démarche d'évaluation classique qui se focalise sur l'étude d'une cible précise apparaît parfois peu pertinente. De plus, étant donné que les effets induits par les PE sont susceptibles de mettre en jeu des mécanismes se rapportant à l'homéostasie hormonale, il apparaît souvent difficile de distinguer les effets directs de ces substances de ceux résultant de dysrégulations physiologiques secondaires. La multiplicité des niveaux d'action possibles ainsi que la variété de réponses engendrées ajoutent à la complexité de l'évaluation. Enfin, l'inadéquation relative des tests réglementaires, qui ne prennent pas en compte certains paramètres de la reprotoxicité tels que des variations discrètes du développement des organes du tractus génital, ou encore pleinement les effets transgénérationnels, complique encore cette évaluation toxicologique.

Les circonstances d'exposition des PE sont telles qu'il est nécessaire de s'intéresser aux effets à faible dose, sur le long cours et selon des fenêtres critiques d'exposition, ce qui reste très difficile sur le plan expérimental. L'impact des PE à faibles doses ainsi que leur réponse dite non-monotone (courbes « dose-réponse » non linéaires, notamment en U) ont été décrits par différents travaux [20-22], mais de nombreux désaccords persistent encore sur ces sujets dans la communauté scientifique. Afin de statuer sur la preuve scientifique des effets à faible dose des PE, le *National Toxicology Program* (NTP), avec l'appui de l'EPA, a organisé un débat en 2003 [23], qui a conclu (i) que la preuve des effets à faibles doses existe chez les animaux de laboratoire, même si dans certains cas ces effets n'ont pas été répliqués ; (ii) que la forme des courbes dose-réponse dépend du critère évalué et du protocole d'étude ; et (iii) que le paradigme de test pour la toxicologie de la reproduction et du développement doit être revu et si possible révisé en fonction des doses sélectionnées, des modèles animaux choisis, des temps et des critères mesurés. La Société américaine d'endocrinologie a également publié un état des lieux scientifique sur les PE, qui inclut le soutien de l'hypothèse des faibles doses [24]. Une autre problématique des faibles doses est la difficulté des instances

à établir des normes pour l'évaluation du risque. Par exemple, la définition classique d'un niveau d'exposition à risque minimal se fait par l'application d'un facteur d'incertitude à la NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*), elle-même dérivée d'études partant du principe que la dose-réponse est monotone, ce qui n'est pas nécessairement le cas avec les PE.

Un autre point essentiel de la problématique de la perturbation endocrinienne concerne les mélanges de substances chimiques environnementales. En effet, les contaminations par les PE étant pratiquement toujours multiples, il apparaît comme hautement pertinent de pouvoir évaluer les effets des mélanges. Malgré la difficulté, l'intérêt des expositions cumulées à de nombreux PE s'est accru [23;25]. Plusieurs études de mélanges ont été rapportées comme ayant des effets synergiques ou potentialisateurs [26-28], ou même des effets antagonistes [29]. Par rapport aux divers scénarii d'exposition des populations, la recherche sur les mélanges devrait se focaliser sur les mélanges de substances à doses environnementales.

Enfin, il existe une notion importante concernant le danger de l'exposition aux PE durant les périodes de vulnérabilité pendant lesquelles les fonctions endocriniennes se mettent en place (développement pré et post-natal, puberté). Le ciblage des études par rapport à ces « fenêtres » de susceptibilité est rarement pris en compte dans les lignes directrices de tests classiques, mise à part l'étude de reprotoxicité sur deux générations. Ce test ne se contente pas d'observer les effets sur le système reproducteur des animaux traités, mais poursuit l'investigation de toute une série de paramètres concernant ce système sur les deux générations suivantes. Malgré tout, ce test ne peut pleinement rendre compte des mécanismes de transmission liés aux modifications induites au niveau épigénétique.

Mécanismes d'action

Divers mécanismes ont été proposés pour expliquer les effets des polluants sur la reproduction et la carcinogenèse. Le mode d'action le plus fréquemment évoqué concerne l'activité xéno-œstrogénique, à savoir les capacités d'un certain nombre de composés à mimer les effets de l'œstradiol, dans la mesure où la découverte des effets secondaires du traitement par le DES a constitué la première mise en cause d'un xénobiotique de type PE. Ce composé, utilisé il y a quelques dizaines d'années pour prévenir les risques d'avortement, s'est révélé toxique pour le fœtus, puisqu'il induisait l'apparition de cancers génitaux et de malformations génitales chez les filles des mères ayant reçu ce traitement.

Le mécanisme principal (mais pas unique [30]) d'un effet xéno-œstrogénique est l'activation du récepteur de l'œstradiol. Le récepteur des œstrogènes (RE) appartient à la famille des récepteurs nucléaires ; son ligand naturel est le 17- β œstradiol. Quand l'hormone interagit avec son récepteur spécifique, ce dernier change de conformation, se libère des protéines chaperonnes, puis se dimérise. Le complexe hormone-récepteur dimérique se lie à une séquence d'ADN spécifique appelée ERE (élément de réponse à l'œstradiol) localisée dans un promoteur cible. Les pesticides organochlorés (endosulfan, toxaphène, o,p'-DDT, dieldrine...) interagissent directement avec le RE, et déplacent

l'œstradiol 17- β de son récepteur. Le complexe pesticide-RE peut donc transactiver des promoteurs contenant des EREs et, conséquemment, activer de façon illégitime des gènes sensibles à l'œstradiol. Ces effets sont souvent observés à forte concentration et sont habituellement partiels. Par ailleurs, certains pesticides ont aussi un effet antagoniste. En réalité, on comprend mieux le mécanisme d'action des pesticides et d'autres PE si on les compare à celui d'agents pharmacologiques appelés SERM (*Selective Estrogen Receptor Modulator*) comme le tamoxifène : ces agents se comportent comme des agonistes partiels et expriment leurs effets pro-œstrogéniques dans certaines situations et anti-œstrogéniques dans d'autres. La perturbation endocrinienne ne se résume donc pas à un mimétisme hormonal simple. Par ailleurs, le caractère persistant dans l'organisme de certains polluants les distingue de l'hormone naturelle et de certains mimétiques d'origine végétale (e.g. les phyto-œstrogènes).

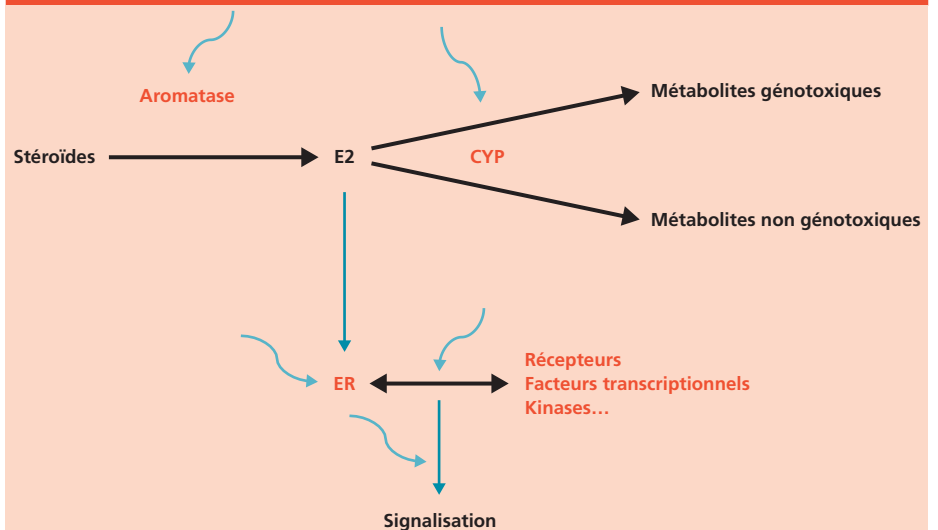
Une nouvelle étape dans la compréhension des effets de l'œstradiol a été franchie avec le clonage chez les mammifères d'un deuxième récepteur à l'œstradiol, le RE β [31]. Ce récepteur est homologue au récepteur RE α , mais sa répartition tissulaire est différente. Il a été montré que certains « anti-œstrogènes » ont des effets agonistes ou antagonistes suivant qu'ils interagissent avec le RE α ou RE β . Ainsi, l'interaction des xénohormones avec l'un ou l'autre de ces récepteurs pourrait avoir des effets très divers sur les organes suivant la distribution de ces deux récepteurs. Les effets délétères du bisphénol A sur la perméabilité para-cellulaire du côlon s'expliquent par l'interaction de cette substance avec RE β [32].

D'autres mécanismes d'activité xéno-hormonale ont été rapportés (figure 1). Des polluants de l'environnement sont susceptibles d'induire l'aromatase qui transforme la testostérone en œstradiol, ou de modifier le métabolisme de l'œstradiol [33]. En effet, de nombreux pesticides organochlorés induisent de manière différentielle certains cytochromes P450, enzymes impliquées dans le catabolisme de l'œstradiol. Or, certains métabolites de cette hormone ont une activité génotoxique reconnue, qui pourrait jouer un rôle dans la cancérisation mammaire. À titre d'exemple, la combinaison de pesticides et de dioxine modifie le profil des cytochromes P450 dans les cellules mammaires et pourrait favoriser l'apparition de métabolites génotoxiques [34;35].

Certains composés comme le o,p'-DDT, son métabolite le p,p'-DDE ou la vinclozoline exercent des effets anti-androgéniques [36;37]. Ils se lient au récepteur des androgènes et bloquent sa fonction de manière similaire à celle d'antagonistes comme le flutamide ou l'acétate de cyprotérone. L'exposition du rat mâle aux PE anti-androgéniques comme les phtalates se traduit par différentes anomalies du développement du tractus uro-génital, des caractères sexuels secondaires et de la fonction de reproduction [36;38;39].

Le rôle de la dioxine est un peu particulier. Elle exerce l'essentiel de ses effets par l'intermédiaire d'un récepteur propre appelé AhR. Or ce récepteur interagit avec le récepteur de l'œstradiol et pourrait soit l'activer soit l'inhiber selon les modèles expérimentaux [40]. Ceci explique la confusion sur le statut anti- ou pro-œstrogénique

Figure 1 Mécanismes de la perturbation des effets de l'œstradiol / Figure 1 Mechanisms of estradiol disrupting effects



Les mécanismes d'action principaux (à ce jour) des PE sont illustrés ici dans le cas de l'œstradiol. Le mécanisme le plus étudié est l'interaction avec l'un des récepteurs de l'hormone conduisant soit à un effet mimétique soit à un effet antagoniste (et souvent à une combinaison des deux). Il peut y avoir aussi une interaction avec les voies de signalisation en aval du récepteur. Un autre mécanisme important est l'interférence avec la synthèse ou la dégradation de l'hormone, qui peut conduire soit à son élimination soit à la production de métabolites toxiques. Il existe d'autres mécanismes non représentés comme la modification du transport de l'hormone. Des mécanismes épigénétiques à distance de l'effet hormonal sont aussi à prendre en considération, comme les effets sur le développement des glandes endocrines.

de la dioxine. Des travaux récents indiquent que le récepteur de la dioxine activé était capable de se lier au récepteur RE α même en l'absence d'hormone et d'induire ainsi les gènes sensibles à l'œstradiol [41]. Par ailleurs, le récepteur de la dioxine provoque aussi la dégradation du récepteur RE α en le ciblant vers le protéasome [42]. Ces mécanismes complexes pourraient aussi rendre compte de résultats contradictoires concernant le tabac, qui contient de nombreux composés de type dioxine. Des travaux récents sur la dioxine suggèrent que ce polluant pourrait avoir un effet sur la progression cancéreuse. En effet, la dioxine active la migration cellulaire et la transition épithélio-mésenchymateuse qui sont nécessaires à la formation de métastases [43;44]. À ce stade, ce mécanisme n'a été identifié qu'*in vitro* et des travaux supplémentaires sont nécessaires pour le valider dans un modèle de cancérogenèse et de progression cancéreuse.

Le cas du bisphénol A est intéressant. Ce composé est libéré à partir de matières plastiques et se retrouve dans les aliments, notamment dans le lait. Des travaux récents indiquent qu'à faible dose, il altère chez le rongeur le développement de la glande mammaire, entraînant ainsi des réarrangements tissulaires pouvant évoquer une évolution cancéreuse [4]. Ces travaux mettent en lumière deux notions importantes : d'une part, une altération très précoce du développement tissulaire peut se traduire des années plus tard par une augmentation du risque cancéreux ; d'autre part, outre la dose, le moment de l'exposition à un toxique est un paramètre fondamental, surtout s'il s'agit d'une situation de vulnérabilité telle que la période foetale et la petite enfance.

Enfin, des chercheurs ont aussi suggéré, grâce à des travaux sur les antiandrogènes chez le rat, que les effets induits par différents agents de l'environnement pourraient être transmis aux générations suivantes *via* des modifications de l'épigénome germinale [45]. Ces effets transgénérationnels restent cependant controversés.

Si nous avons surtout évoqué jusque là des mécanismes liés à la perturbation des hormones sexuelles, il est important de rappeler que d'autres mécanismes sont aussi en jeu et ne doivent pas être négligés. En effet, la perturbation des hormones thyroïdiennes a été rapportée pour certains polluants organochlorés [46] ou certains ignifuges polybromés. Cet aspect de la perturbation endocrinienne est important étant donné le rôle de ces hormones dans le métabolisme et au cours du développement neurologique, deux cibles potentielles majeures des polluants. En outre, les hormones thyroïdiennes contrôlant la métamorphose des amphibiens, la perturbation de celle-ci, notamment par les pesticides, a été évoquée pour tenter d'expliquer l'extinction en cours de certaines espèces sauvages en divers endroits du globe. D'autres cibles sont aussi concernées comme certains récepteurs aux neurotransmetteurs ou des hormones surrénaliennes et pancréatiques.

Perspectives

Plus de vingt ans après son émergence, l'intérêt manifesté par le grand public, les organismes réglementaires et les scientifiques ne se dément pas. Cependant, dans la plupart des cas, un lien causal entre exposition environnementale à un produit chimique et effet indésirable chez l'Homme *via* une perturbation endocrine n'est pas établi. C'est pourquoi la nécessité de réaliser des progrès dans la caractérisation des effets néfastes résultant d'une exposition à des PE chez les humains s'impose. Les recherches doivent aussi se focaliser sur le développement de méthodes de tests pour plusieurs cibles potentielles. Enfin, il est nécessaire de caractériser les effets des mélanges et les effets à faibles doses et/ou à des périodes critiques de la vie. Ces défis nécessitent des approches combinant des méthodes très ciblées et mécanistiques et des méthodes relevant de la biologie systémique, c'est-à-dire faisant appel à des approches *a priori* et à large spectre, et à la modélisation mathématique.

Au-delà des effets proprement endocriniens, de nombreux polluants altèrent d'autres fonctions physiologiques comme les fonctions neurocognitives, l'immunité, la fonction rénale ou le système thyroïdien. Il est possible que certains mécanismes toxiques soient similaires à ceux des PE. On pourrait les décrire alors comme des perturbateurs physiologiques. On peut s'attendre à ce que leurs effets soient complexes dans la mesure où ils entraîneraient un dérèglement de fonctions physiologiques. À ce titre, les travaux sur les PE ont un caractère précurseur et inaugurent une catégorie d'effets toxiques qui seront très étudiés dans les années à venir. La polémique récente sur l'existence ou non du « syndrome de dysgénésie testiculaire » [47-53] selon lequel la dégradation de la qualité du sperme dans certains endroits du monde, l'augmentation de l'incidence du cancer du testicule, de la cryptorchidie et de l'hypospadias résulteraient de déterminants communs combinant susceptibilités génétiques et expositions pendant la vie fœtale, rappelle aussi, s'il le fallait, que l'émergence de nouveaux concepts a toujours pour corollaire la confrontation des idées.

Références

[1] Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, Giwercman A, Grandjean P, Guillette LJ Jr, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect.* 1996;104(4):741-803.

[2] Jégou B, Auger J, Multigner L, *et al.* The saga of the sperm count decrease in humans and wild and farm animals. In: Gagnon C, ed. *The male gamete: from basic sciences to clinical applications.* Vienna, IL (USA): Cache River Press;1999:445-54.

[3] Guillette LJ Jr, Guillette EA. Environmental contaminants and reproductive abnormalities in wildlife: implications for public health? *Toxicol Ind Health.* 1996;12(3-4):537-50.

[4] Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. *Endocr Rev.* 2009;30(1):75-95.

[5] Coyle YM. The effect of environment on breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2004;84:273-88.

[6] Saillenfait AM, Sabaté JP, Gallissot F. Comparative embryotoxicities of butyl benzyl phthalate, mono-n-butyl phthalate and mono-benzyl phthalate in mice and rats: in vivo and in vitro observations. *Reprod Toxicol.* 2003;17(5):575-83.

[7] Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev.* 2003;24(5):668-93.

[8] Goldstein JR. A secular trend toward earlier male sexual maturity: evidence from shifting ages of male young adult mortality. *PLoS One.* 2011;6(8):e14826.

[9] Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, *et al.* Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1393-401.

[10] Sørensen K, Aksglaede L, Petersen JH, Juul A. Recent changes in pubertal timing in healthy Danish boys: associations with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):263-70.

[11] Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *N Engl J Med.* 1971;284:878-81.

[12] Mocarelli P, Gerthoux PM, Ferrari E, Patterson DG Jr, Kieszak SM, Brambilla P, *et al.* Paternal

concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet.* 2000;355(9218):1858-63.

[13] Barrett JR. Diminished protection? Early childhood PCB exposure and reduced immune response to vaccinations. *Environ Health Perspect.* 2010;118:A445.

[14] Philippat C, Mortamais M, Chevrier C, Petit C, Calafat AM, Ye X, Silva MJ, *et al.* Exposure to phthalates and phenols during pregnancy and offspring size at birth. *Environ Health Perspect.* 2011, Sep 7. [Epub ahead of print].

[15] Petit C, Chevrier C, Durand G, Monfort C, Rouget F, Garlantezec R, Cordier S. Impact on fetal growth of prenatal exposure to pesticides due to agricultural activities: a prospective cohort study in Brittany, France. *Environ Health.* 2010;9:71.

[16] Jensen MS, Rebordosa C, Thulstrup AM, Toft G, Sørensen HT, Bonde JP, *et al.* Maternal use of acetaminophen, ibuprofen, and acetylsalicylic acid during pregnancy and risk of cryptorchidism. *Epidemiology.* 2010;21(6):779-85.

[17] Kristensen DM, Hass U, Lesné L, Lottrup G, Jacobsen PR, Desdoits-Lethimonier C, *et al.* Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. *Hum Reprod.* 2011;26(1):235-44.

[18] La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mount Sinai J Med.* 2011;78:22-48.

[19] Grandjean P, Landrigan PJ. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. *Lancet.* 2006;368(9553):2167-78.

[20] Nagel SC, vom Saal FS, Thayer KA, Dhar MG, Boechler M, Welshons WV. Relative binding affinity-serum modified access (RBA-SMA) assay predicts the relative in vivo bioactivity of the xenoestrogens bisphenol A and octylphenol. *Environ Health Perspect.* 1997;105:70-6.

[21] Eustache F, Mondon F, Canivenc-Lavier MC, Lesaffre C, Fulla Y, Berges R, *et al.* Chronic dietary exposure to a low-dose mixture of genistein and vinclozolin modifies the reproductive axis, testis transcriptome, and fertility. *Environ Health Perspect.* 2009;117(8):1272-9.

[22] Welshons WV, Thayer KA, Judy BM, Taylor JA, Curran EM, vom Saal FS. Large effects from small exposures. I. Mechanisms for endocrine-disrupting chemicals with estrogenic activity. *Environ Health Perspect.* 2003;111:994-1006.

[23] Hotchkiss AK, Rider CV, Blystone CR, Wilson VS, Hartig PC, Ankley GT, *et al.* Fifteen years after "Wingspread" -- environmental endocrine disruptors and human and wildlife health: where we are today and where we need to go. *Toxicol Sci.* 2008;105(2):235-59.

[24] Diamanti-Kandaraki E, Bourguignon JP, Giudice LC, Hauser R, Prins GS, Soto AM, *et al.* Endocrine-disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2009;30(4):293-342.

[25] Kamrin MA. The "low dose" hypothesis: validity and implications for human risk. *Int J Toxicol.* 2007;26:13-23.

[26] Gennings C, Carter WH, Jr, Carney EW, Charles GD, Gollapudi BB, Carchman RA. A novel flexible approach for evaluating fixed ratio mixtures of full and partial agonists. *Toxicol Sci.* 2004;80:134-50.

[27] Yang RS, Dennison JE. Initial analyses of the relationship between "Thresholds" of toxicity for individual chemicals and "Interaction Thresholds" for chemical mixtures. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2007;223:133-8.

[28] Laetz CA, Baldwin DH, Collier TK, Hebert V, Stark JD, Scholz NL. The synergistic toxicity of pesticide mixtures: implications for risk assessment and the conservation of endangered Pacific salmon. *Environ Health Perspect.* 2009;117:348-53.

[29] Tanida T, Warita K, Ishihara K, Fukui S, Mitsuhashi T, Sugawara T, *et al.* Fetal and neonatal exposure to three typical environmental chemicals with different mechanisms of action: mixed exposure to phenol, phthalate, and dioxin cancels the effects of sole exposure

on mouse midbrain dopaminergic nuclei. *Toxicol Lett.* 2009;189(1):40-7.

[30] Volle DH, Decourteix M, Garo E, McNeilly J, Fenichel P, Auwerx J, *et al.* The orphan nuclear receptor small heterodimer partner mediates male infertility induced by diethylstilbestrol in mice. *J Clin Invest.* 2009;119(12):3752-64.

[31] Tremblay GB, Tremblay A, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Labrie F, *et al.* Cloning, chromosomal localization, and functional analysis of the murine estrogen receptor beta. *Mol Endocrinol.* 1997;11(3):353-65.

[32] Braniste V, Jouault A, Gaultier E, Polizzi A, Buisson-Brenac C, Leveque M, *et al.* Impact of oral bisphenol A at reference doses on intestinal barrier function and sex differences after perinatal exposure in rats. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2010;107(1):448-53.

[33] Drenth HJ, Bouwman CA, Seinen W, Van den Berg M. Effects of some persistent halogenated environmental contaminants on aromatase (CYP19) activity in the human choriocarcinoma cell line JEG-3. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1998;148:50-5.

[34] Coumoul X, Diry M, Robillot C, Barouki R. Differential regulation of CYP1A1 and CYP1B1 by a combination of dioxin and pesticides in the breast tumor cells MCF-7. *Cancer Res.* 2001;61:3942-8.

[35] Coumoul X, Barouki R. Estrogen metabolites as genotoxic agents. *Med Sci (Paris)* 2002;18:86-90.

[36] Gray LE, Ostby J, Furr J, Wolf CJ, Lambright C, Parks L, *et al.* Effects of environmental antiandrogens on reproductive development in experimental animals. *Hum Reprod Update.* 2001;7(3):248-64.

[37] Pakdel F, Kah O, Jégou B. Mechanisms of action of particular endocrine-disrupting chemicals in endocrine-disrupting chemicals in food. In: Shaw I, ed., *Woodhead Publishing Limited, 2009;Chapter 20: 541-67.*

[38] Welsh M, Saunders PT, Finken M, Scott HM, Hutchison GR, Smith LB, *et al.* Identification in rats of a programming window for reproductive tract masculinization, disruption of which leads to hypospadias and cryptorchidism. *J Clin Invest.* 2008;118(4):1479-90.

[39] Chauvigné F, Menuet A, Lesné L, Chagnon MC, Chevrier C, Regnier JF, *et al.* Time- and dose-related effects of di-(2-ethylhexyl) phthalate and its main metabolites on the function of the rat fetal testis in vitro. *Environ Health Perspect.* 2009;117(4): 515-21.

[40] Wormke M, Stoner M, Saville B, Walker K, Abdelrahim M, Burghardt R, *et al.* The aryl hydrocarbon receptor mediates degradation of estrogen receptor alpha through activation of proteasomes. *Mol Cell Biol.* 2003;23(6):1843-55.

[41] Ohtake F, Takeyama K, Matsumoto T, Kitagawa H, Yamamoto Y, Nohara K, *et al.* Modulation of oestrogen receptor signalling by association with the activated dioxin receptor. *Nature.* 2003;423(6939):545-50.

[42] Ohtake F, Baba A, Takada I, Okada M, Iwasaki K, Miki H, *et al.* Dioxin receptor is a ligand-mediated E3 ubiquitin ligase. *Nature.* 2007;446(7135):562-6.

[43] Diry M, Tomkiewicz C, Koehle C, Coumoul X, Bock KW, Barouki R, *et al.* Activation of the dioxin/aryl hydrocarbon receptor (AhR) modulates cell plasticity through a JNK-dependent mechanism. *Oncogene.* 2006;25(40):5570-4.

[44] Bui LC, Tomkiewicz C, Chevallier A, Pierre S, Bats AS, Mota S, *et al.* Nedd9/Hef1/Cas-L mediates the effects of environmental pollutants on cell migration and plasticity. *Oncogene.* 2009;28(41):3642-51.

[45] Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M, Skinner MK. Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science.* 2005;308(5727):1466-9.

[46] Julvez J, Debes F, Weihe P, Choi AL, Grandjean P. Thyroid dysfunction as a mediator of organochlorine neurotoxicity in preschool children. *Environ Health Perspect.* 2011;119(10):1429-35.

[47] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2053-60.

[48] Jørgensen N, Meyts ER, Main KM, Skakkebaek NE. Testicular dysgenesis syndrome comprises some but not all cases of hypospadias and impaired spermatogenesis. *Int J Androl.* 2010; 33(2): 298-303.

[49] Spira A. Propriété des données et baisse de la fertilité. À propos d'un conflit dano-danois... qui nous concerne tous. *Rev Epidémiol Santé Publique.* 2011; 59(4):211-2.

[50] Wilcox AJ. On sperm counts and data responsibility. *Epidemiology.* 2011;22(5):615-6.

[51] Bonde JP, Ramlau-Hansen CH, Olsen J. Trends in sperm counts: the saga continues. *Epidemiology.* 2011;22(5):617-9.

[52] Auger J. Les différentes anomalies de la reproduction masculine sont-elles en augmentation ? Faits et

controverses, possibles facteurs en cause : une analyse actualisée des données de la littérature et des registres. *Andrologie.* 2011;21(1):7-23.

[53] Skakkebaek NE, Andersson AM, Juul A, Jensen TK, Almstrup K, Toppari J, et al. Sperm counts, data responsibility, and good scientific practice. *Epidemiology.* 2011;22(5):620-1.

Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur : revue de la littérature récente

Ronan Garlantézec (ronan.garlantezec@ehesp.fr)^{1,2}, Luc Multigner²

1/ École des hautes études en santé publique (EHESP), Département santé environnement travail, Rennes, France

2/ Inserm U1085, Université de Rennes 1, Rennes, France

Résumé / Abstract

Une revue de la littérature des études publiées depuis janvier 2000 concernant la relation entre l'exposition professionnelle masculine ou féminine et la survenue d'anomalies de la fertilité ou de troubles de l'appareil reproducteur a été réalisée.

Ces études rapportent des associations avec les expositions professionnelles masculines ou féminines au plomb et au cadmium à des niveaux d'exposition interne jusque-là considérés comme dépourvus d'effets. Concernant l'exposition aux solvants et aux pesticides, les résultats suggèrent des associations qu'il conviendrait à l'avenir de préciser par des analyses par familles chimiques, notamment pour l'allongement du délai nécessaire à concevoir. Pour d'autres agents, les études sont peu nombreuses et leurs résultats souvent divergents, rendant les conclusions difficiles.

Concernant les malformations génitales, le travail des parents comme agriculteurs a été associé à une augmentation du risque d'hypospade dans une méta-analyse. Une matrice emplois-expositions relative aux substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens a été appliquée dans huit études avec des résultats divergents.

Il est primordial d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions professionnelles sur la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur de l'enfant à naître. La mise en place d'études prospectives avec une évaluation objective des expositions professionnelles à l'aide de biomarqueurs d'exposition devrait être encouragée.

Relation between occupational exposures, fertility and reproductive organ disorders: Recent literature review

A literature review of the studies published since January 2000 on the relationship between male and female occupational exposure and the occurrence of infertility abnormalities or genital malformations was performed.

Occupational exposure to lead and to cadmium was associated with infertility disorders at blood levels not considered previously to induce adverse effects. Concerning solvents and pesticides exposures, results suggest associations which need to be studied in the future by chemical subclass analyses. For other agents, studies are rare and their conflicting results make conclusions difficult.

Concerning genital malformations, a meta-analysis reports an association between parental occupation as farmers and hypospadias. Eight studies have used a job-exposures matrix to assess exposure to potential disrupting chemicals with conflicting results.

Additional studies concerning the relationship between occupational exposure and infertility or genital malformations are needed. Prospective studies with biological measurements of exposures need to be encouraged.

Mots clés / Key words

Exposition professionnelle, fertilité, sex ratio, hypospade, cryptorchidie / Occupational exposure, fertility, sex ratio, hypospadias, cryptorchidism

Introduction

L'association entre exposition professionnelle et troubles de la fertilité a été évoquée dès la fin du XIX^e siècle pour les travailleurs exposés au plomb. Depuis les années 1970, d'autres expositions, comme celle au nématocide dibromochloropropane, ont été associées sans ambiguïté à des troubles de la fertilité masculine [1]. Notre objectif est de présenter ici les résultats des études épidémiologiques publiées depuis 2000 concernant la relation entre les expositions professionnelles, les troubles de la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur chez l'enfant à naître.

Méthodes

Nous avons considéré comme indicateurs d'anomalies de la fertilité : un allongement du délai nécessaire à concevoir (DNC), les altérations des paramètres du spermogramme, les modifications des concentrations circulantes hormonales ou peptidiques, les anomalies des cycles menstruels, l'âge à la puberté et à la ménopause, l'endométriose et les fausses couches spontanées (FCS). Les anomalies du système reproducteur incluses dans cette revue sont les malformations génitales

et les variations du sex ratio. Nous avons interrogé la base de données PubMed avec les termes Mesh correspondants, et inclus dans cette revue les études publiées depuis le 1^{er} janvier 2000.

Résultats

Quatre-vingt-onze études publiées depuis 2000 ont été retenues pour cette revue. Il s'agit d'études transversales, cas-témoins ou de cohorte. Le recrutement des sujets était fait en milieu professionnel (par ex : parmi les salariés d'un ou plusieurs secteurs d'activité) ou en population générale (par ex : comparaison des expositions professionnelles de patients consultant pour infertilité). Les mesures des expositions professionnelles utilisées étaient des méthodes indirectes (postes occupés, expositions déclarées, matrices emplois-expositions, évaluation à dire d'expert) ou plus rarement directes (mesure externe de l'exposition dans l'atmosphère de travail ou dans l'organisme comme par exemple les biomarqueurs d'exposition). Les résultats des études publiées sont présentés pour les troubles de la fertilité puis pour les atteintes de l'appareil reproducteur, en présentant les résultats par exposition et par sexe.

Expositions professionnelles et fertilité

Délai nécessaire à concevoir (tableau 1) [2-29]

Les études récentes concernant l'exposition au plomb se sont intéressées à des niveaux sanguins inférieurs à 40 µg/dl, jusque-là considérés comme dépourvus d'effets délétères. Deux études [2;3] sur trois [2-4] ont rapporté une augmentation significative du DNC.

L'exposition masculine aux pesticides a été étudiée dans trois publications [5-7], dont deux rapportent des associations significatives [5;6]. Seule l'étude de Sallmen et coll. présente des analyses par classes chimiques de pesticides [5] et montre des associations entre l'exposition aux pyrèthrinoides, aux carbamates et aux organophosphorés et l'allongement du DNC. Cette étude rapporte également une absence d'allongement du DNC pour les travailleurs utilisant des équipements de protection. L'exposition professionnelle féminine aux pesticides a été associée, dans quatre études [7-10] sur six [7-12], à une augmentation du DNC. Une seule de ces études a utilisé des biomarqueurs d'exposition [7].

Tableau 1 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles masculines ou féminines et le délai nécessaire à concevoir / Table 1 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male or female occupational exposures and time to pregnancy

Sexe	Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
H	Fabrique batterie, fonderie	Transversale	Plomb*	+	[2]
H	Fabrique de batterie	Transversale	Plomb*	+	[3]
H	Fabrique de batterie, fonderie	Transversale	Plomb*	-	[4]
H	Travail serres	Transversale	Pesticides	+	[5]
H	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[6]
H, F	Population générale	Transversale	Pesticides	+ (F)	[7]
F	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[8]
F	Femmes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	+	[9]
F	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[10]
F	Travail serres	Cohorte	Pesticides	-	[11]
F	Horticulture et autres professions	Cohorte	Pesticides	-	[12]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Solvants	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Solvants	-	[14]
H	Peintres et menuisiers	Transversale	Solvants	-	[15]
H, F	Agriculteurs	Transversale	Solvants	+	[16]
F	Usines chaussures et usines agro-alimentaires	Transversale	Solvants	+	[17]
F	Semi-conducteur	Transversale	Éthers de glycol	+	[18]
F	Laboratoires vs enseignements	Cohorte	Travail en laboratoire	-	[19]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	+	[20]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	+	[21]
F	Coiffeuses vs autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	-	[22]
F	Population générale	Cohorte	Activité hospitalière	+	[23]
F	Infirmière	Transversale	Exposition cytostatiques	+	[24]
F	Population générale	Cohorte	Phtalates	+	[25]
H, F	Industrie nucléaire	Transversale	Radiations ionisantes	-	[26]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	+ (ionisantes)	[14]
H	Militaires	Transversale	Radiations non ionisantes	+	[27]
H	Militaires	Transversale	Radiations non ionisantes	+	[28]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Radiations non ionisantes	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles (hommes militaires)	Cas-témoins	Chaleur	+	[14]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Stress	+	[13]
H	Couples fertiles et infertiles	Cas-témoins	Stress	+	[29]
F	Coiffeuses et autres professions	Transversale	Stress	+	[20]

H : homme ; F : femme ; + Présence d'une association (allongement DNC) ; - Absence d'association ; *Plombémie chez les exposés <40 µg/dL

Pour l'exposition aux solvants, deux [13;16] des quatre études [13-16] concernant l'exposition masculine et les trois études portant sur l'exposition féminine [16-18] rapportent des associations avec l'allongement du DNC. Aucune de ces études n'a utilisé de biomarqueurs d'exposition. Le travail de coiffeuse a été associé à un allongement du DNC dans deux études [20;21] sur trois [20-22]. Une étude de cohorte en population générale rapporte un excès de risque d'infertilité pour les femmes travaillant en milieu hospitalier [23]. Par ailleurs, un allongement significatif du DNC est rapporté pour les infirmières exposées aux chimiothérapies anticancéreuses [24].

Concernant les radiations non ionisantes, trois études [13;27;28] sur quatre [13;14;27;28] rapportent des associations significatives entre exposition masculine à ces rayonnements et allongement du DNC. Les études concernant l'exposition professionnelle au travail de laboratoire [19], aux phtalates [25], aux radiations ionisantes [14;26], à la chaleur [14] et au stress [13;20;29] sont plus rares, rendant l'interprétation des résultats difficile.

Anomalies du sperme (tableau 2) [30-55]

Les études récentes portant sur l'exposition aux métaux lourds se sont intéressées spécifiquement au plomb et au cadmium à des niveaux circulants jusque-là considérés sans effets délétères. L'une

d'entre elles, réalisée en milieu industriel, rapporte une diminution de la concentration en spermatozoïdes et de leur mobilité chez les hommes exposés au plomb à des niveaux <40 µg/dL [30], et une augmentation du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement anormaux chez ceux exposés au cadmium à des niveaux d'exposition <10 µg/L. À l'opposé, Bonde et coll. n'observent une association avec une altération du sperme qu'à partir d'un seuil de plombémie supérieur ou égal à 44 µg/dL [31].

Douze études [33-44] portant sur l'exposition aux pesticides ont été publiées : dix rapportent des associations significatives avec des altérations des paramètres du sperme [33;35-37;39-44] ; six études se sont intéressées à l'exposition professionnelle aux pesticides dans leur ensemble [33-38], trois à l'exposition spécifique aux pesticides organophosphorés [39-41], deux à l'insecticide fenvalérate [42;43] et une à l'insecticide carbaryl [44]. Parmi ces 12 études, seules deux ont utilisé des biomarqueurs pour définir l'exposition [39;40].

Les relations entre exposition masculine aux solvants et anomalies du sperme ont fait l'objet de dix études [33;34;45-52], dont neuf rapportent une association [33;45-52]. Y étaient étudiés les solvants dans leur ensemble [33;34;45], les éthers de glycols [46;47], les solvants pétroliers [48-50],

le diméthylformamide [51], ou le disulfure de carbone [52]. Trois études ont utilisé des biomarqueurs d'exposition [46;48;51]. Concernant l'exposition aux éthers de glycol, une étude française rapporte une association entre les expositions antérieures à 1995 (correspondant à une période où les éthers de glycol reprotoxiques étaient fréquemment utilisés) et une réduction du nombre de spermatozoïdes et du pourcentage de spermatozoïdes morphologiquement normaux. En revanche, pour les expositions récentes, estimées par des biomarqueurs urinaires d'exposition, il n'y a pas d'association [46]. Une étude cas-témoins anglaise comparant des hommes avec une diminution de la mobilité des spermatozoïdes à des hommes sans anomalies du sperme, rapporte une association avec l'exposition aux éthers de glycol [47]. Dans cette étude, l'exposition était définie par expertise.

Les études concernant d'autres expositions professionnelles comme l'exposition au fluor [55], au bisphénol A [53], au NO2 [54], aux radiations ionisantes et non ionisantes [33;34], à la chaleur et aux vibrations [33] ou au stress au travail [34] sont moins nombreuses et leur résultats difficiles à interpréter.

Modifications hormonales ou protéiques (tableau 3) [15;36;37;46;55-60]

L'exposition professionnelle masculine aux pesticides a été associée dans deux études [36;37] sur trois [36;37;46] à une diminution des taux de testostérone. Les types de pesticides auxquels les hommes étaient exposés n'étaient pas précisés, rendant l'interprétation de ces résultats difficile.

Le travail exposant à des polluants atmosphériques urbains a été, dans trois études italiennes, associé à des modifications des concentrations sériques d'hormone lutéinisante (LH) [58], de progestérone [59] et d'œstradiol [60].

Des études suggèrent de façon isolée des associations avec l'exposition masculine professionnelle au manganèse [56], aux solvants [15], au fluor [55] et aux phtalates [57].

Troubles menstruels, âge à la puberté et à la ménopause (tableau 3) [61-65]

Quatre études [61;62;64;65] se sont intéressées aux troubles menstruels en rapport avec des expositions professionnelles ; une seule s'est intéressée à l'âge à la ménopause [63] et aucune à l'âge à la puberté. Les associations suggérées par ces études sont l'exposition au plomb et des règles abondantes [61], l'exposition aux vapeurs de mercure et la survenue de dysménorrhée [62], l'exposition aux éthers de glycol et l'allongement de la durée des cycles [64] et un âge à la ménopause plus élevé chez les femmes exposées aux pesticides [63].

Survenue de fausses couches spontanées (FCS) (tableau 3) [20;24;61;66-70]

Deux études se sont intéressées à la relation entre exposition professionnelle féminine aux métaux lourds et survenue de FCS. Elles retrouvent une association avec un excès de risque de FCS. Il s'agit pour l'une d'entre elles de l'exposition au plomb en milieu industriel [61] et pour l'autre de l'exposition au mercure chez les assistantes dentaires [66]. L'exposition féminine aux pesticides a été associée dans une étude [67], mais pas dans une autre [68],

Tableau 2 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles masculines et les anomalies du sperme /
Table 2 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male occupational exposures and sperm disorders

Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
Fabrique batteries et industrie peintures	Transversale	Plomb, cadmium	+ (a)	[30]
Fabrique batteries et fonderie	Transversale	Plomb	+ (b)	[31]
Industrie produisant sulfate de chrome	Transversale	Chrome	+	[32]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Métaux lourds	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Métaux lourds	-	[34]
Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+	[35]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Pesticides	-	[34]
Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+	[36]
Travailleurs serres	Transversale	Pesticides	+	[37]
Agriculteurs bananeraie	Transversale	Pesticides	-	[38]
Applicateurs de pesticides	Transversale	Pesticides organophosphorés	+	[39]
Agriculteurs	Cohorte	Pesticides organophosphorés	+	[40]
Fabrique pesticides	Transversale	Pesticides organophosphorés	+	[41]
Fabrique pesticides	Transversale	Fenvalérate	+	[42]
Fabrique pesticides	Transversale	Fenvalérate	+	[43]
Fabrique pesticides	Transversale	Carbaryl	+	[44]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	+	[45]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Solvants	-	[34]
Agents ville de Paris et RATP	Transversale	Éthers de glycol	+ (c)	[46]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Éthers de glycol	+	[47]
Travailleurs fabriques chaussures ou peintures	Transversale	Benzène, toluène, xylène	+	[48]
Industries pétrochimiques	Transversale	Solvants pétroliers	+	[49]
Fabrique caoutchouc	Transversale	Solvants pétroliers	+	[50]
Industrie cuir	Transversale	Diméthylformamide	+	[51]
Industrie textile	Transversale	Disulfure de carbone	+	[52]
Industrie utilisant fluor	Transversale	Fluor	-	[55]
Industrie plastique	Transversale	Bisphénol A	+	[53]
Salariés autoroute	Transversale	NO2	+	[54]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	-	[34]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Radiations ionisantes et non ionisantes	-	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Chaleur, vibration	+	[33]
Hommes consultant pour infertilité du couple	Cas-témoins	Stress	-	[34]

+ Présence d'une association ; - Absence d'association ; (a) Y compris pour plombémie <40 µg/dl, cadmium <10 µg/L
 (b) Seuil à partir duquel augmentation du risque plombémie >44 µg/dL ; (c) Association uniquement pour exposition antérieure à 1995

Tableau 3 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 concernant la relation entre les expositions professionnelles masculines ou féminines et les concentrations plasmatiques hormonales ou peptidiques, les troubles menstruels et la survenue de fausses couches spontanées (FCS) /
Table 3 Synthesis of published work since 2000 studying the association between male or female occupational exposures and plasmatic hormonal concentrations, menstrual disturbance, and spontaneous abortion

Paramètres étudiés	Sexe	Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Association	Référence
Modifications hormonales ou peptidiques						
Prolactine, inhibine B	H	Soudeurs	Transversale	Manganèse	+ (dim. inhibine B)	[56]
FSH, LH, testostérone	H	Agriculteurs	Transversale	Pesticides	+ (dim. testostérone)	[36]
FSH, LH, testostérone, prolactine, inhibine B	H	Agriculteurs bananeraie	Transversale	Pesticides	-	[46]
FSH, LH, testostérone	H	Travailleurs serres	Transversale	Pesticides	+ (dim. testostérone)	[37]
FSH, LH, testostérone	H	Peintres et menuisiers	Transversale	Solvants	+ (dim. FSH)	[15]
FSH, LH, testostérone, prolactine, inhibine B	H	Industries utilisant fluor	Transversale	Fluor	+ (aug. FSH, dim. testostérone, prolactine, inhibine B)	[55]
Testostérone	H	Industrie plastique	Transversale	Phtalates	+ (dim.)	[57]
LH	H	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[58]
Progestérone	F	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[59]
FSH	H	Policiers circulation vs administratifs	Transversale	Pollutions urbaines	+ (aug.)	[60]
Anomalies du cycle menstruel						
Polyménorrhée	F	Industrie batterie	Transversale	Plomb	+	[61]
Hyperménorrhée	F	Industrie vapeur mercure	Transversale	Mercure	+	[62]
Âge ménopause	F	Agricultrice	Cohorte	Pesticides	+ (aug.)	[63]
Durée cycles menstruels	F	Semi-conducteur	Transversale	Éthers de glycol	+ (aug.)	[64]
Durée cycles menstruels	F	Coiffeuses vs femmes autres professions	Transversale	Travail comme coiffeuse	-	[65]
FCS						
FCS	F	Industrie batterie	Transversale	Plomb	+	[61]
FCS	F	Secteur dentaire	Cas-témoins	Mercure	+	[66]
FCS	F	Travail serres et autres professions	Cohorte historique	Pesticides	+	[67]
FCS	F	Agricultrice	Cohorte	Pesticides	-	[68]
FCS	F	Coiffeuses vs emplois administratifs	Transversale	Produits coiffure	+	[69]
FCS	F	Coiffeuses vs vendeuses	Cohorte	Produits coiffure	-	[70]
FCS	F	Coiffeuses et femmes autres professions	Transversale	Produits coiffure	+	[20]
FCS	F	Infirmière	Transversale	Cytostatiques	-	[24]

H : homme ; F : femme ; + Présence d'une association ; - Absence d'association ; aug : augmentation ; dim. : diminution

Tableau 4 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles maternelles et paternelles et la survenue de malformations génitales du garçon / Table 4 Synthesis of published work since 2000 studying the association between paternal or maternal occupational exposures and occurrence of male genital malformations

Malformations étudiées	Schéma d'étude	Exposition	Résultats exposition maternelle	Résultats exposition paternelle	Référence
Hypospades et cryptorchidies	Cohorte	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres	+ (Hypospades et phtalates, alkyls phénols, autres composés)	+ (Hypospades, cryptorchidies et métaux lourds)	[72]
Hypospades	Cas-témoins	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres + Dosage organochlorés	+ (Phtalates, CBP, présence sérum HCB)	-	[73]
Hypospades	Cas-témoins	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres	+ (Phtalates, métaux lourds)	+ (COC, CBP)	[74]
Hypospades	Cas-témoins	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres + Exposition déclarée	+ (Phtalates, produits capillaires)	NE	[75]
Hypospades et cryptorchidies	Cas-témoins nichée dans une cohorte	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres	+ (Pesticides)	+ (Pesticides)	[76]
Hypospades et cryptorchidies	Cas-témoins	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres	+ (Cryptorchidies et pesticides)	-	[77]
Hypospades et cryptorchidies	Cas-témoins nichée dans une cohorte	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres + Solvants	-	+ (Cryptorchidies et pesticides hypospades et solvants)	[78]
Hypospades	Cas-témoins	Pesticides, phtalates, COC, alkyls phénols, CBP, métaux lourds, autres + Activités professionnelles	+ (Coiffeuses, modéliste, scientifiques, management consultant)	NE	[79]
Hypospades et cryptorchidies	Cohorte mère-enfant	Solvants	+	NE	[80]

+ Présence d'une association ; - Absence d'association ; NE : non évalué ; COC : composés organochlorés ; CBP : composés biphenoliques ; HCB : hexachlorobenzène

à une augmentation du risque de FCS. Pour les coiffeuses, deux études [21;69] sur trois [21;69;70] rapportent un excès de risque de FCS.

Atteintes de l'appareil reproducteur

Malformations génitales (tableau 4) [71-80]

Les associations entre exposition professionnelle parentale et survenue d'hypospades ou de cryptorchidies ont été très étudiées. Pour les autres malformations génitales, notamment féminines, il n'y a pas à notre connaissance d'étude sur ce sujet depuis 2000.

Concernant l'exposition aux pesticides, une méta-analyse ayant inclus neuf études (parmi 90 études revues en détail et publiées entre 1966 et 2008) rapporte des associations significatives entre le travail de la mère (OR=1,36 : 1,04-1,77 - p homogénéité=0,77) et du père dans l'agriculture (OR=1,19 : 1,00-1,41 - p homogénéité= 0,69) et la survenue d'hypospades [71].

Huit études [72-79] ont utilisé la même matrice emplois-exposition [81] pour définir l'exposition professionnelle à sept catégories de substances suspectées d'être des perturbateurs endocriniens (PE) (pesticides, phtalates, composés organochlorés, alkylphénols, composés biphenoliques,

métaux lourds, et autres composés). Six études [72-75] sur huit [72-79] retrouvent des associations avec l'exposition professionnelle maternelle à au moins une des sept catégories et la survenue de malformations génitales du garçon. Les phtalates sont la catégorie la plus souvent associée à une augmentation du risque [72-75], suivie par les pesticides [77]. Pour les expositions professionnelles paternelles, quatre études [72;74;76;78] sur six retrouvent [72-74;76-78] des associations avec au moins une catégorie : les pesticides [76;78], les métaux lourds [72] et les composés organochlorés ou biphenoliques [74].

Les études concernant la relation entre d'autres expositions professionnelles parentales et la survenue de malformations génitales du garçon sont plus rares. Ainsi, Vrijhed et coll. ont rapporté une association entre le métier de coiffeuse et le risque de malformations génitales du garçon [79]. L'exposition professionnelle maternelle aux solvants a été associée à un excès de risque de malformations génitales [80]. D'autres auteurs ne rapportent pas cette association [78], mais décrivent une association entre l'exposition professionnelle paternelle aux solvants et les cryptorchidies et les hypospades.

Exposition professionnelle parentale et sex ratio (garçon/fille) (tableau 3) [28;70; 82-93]

Les études concernant la relation entre sex ratio et expositions professionnelles parentales rapportent des résultats divergents (tableau 3). Trois études [82-84] sur quatre [82-85] concernant l'exposition aux pesticides rapportent une diminution du sex ratio lorsque le père était exposé. Les types de pesticides auxquels les pères étaient exposés varient cependant d'une étude à l'autre, ce qui rend difficile la généralisation de ces résultats.

Concernant le risque lié aux radiations ionisantes, une étude chez les travailleurs de l'industrie nucléaire [87] n'a pas retrouvé d'association entre le sex ratio et les données dosimétriques. Une autre étude chez des radiologues [88] rapporte une diminution significative du sex ratio. Pour les radiations non ionisantes, une étude chez les militaires norvégiens rapporte une diminution significative du sex ratio pour les pères exposés [28]. Une étude iraquienne chez des hommes travaillant sur des lignes à haute tension et sur des faibles effectifs (n = 51) ne rapporte pas d'association avec l'exposition aux ondes électromagnétiques [89].

De façon isolée, d'autres expositions professionnelles ont également été étudiées. Ainsi, l'exposition paternelle aux pétroles [90], aux peintures [91]

Tableau 5 Synthèse des travaux publiés depuis 2000 étudiant l'association entre les expositions professionnelles maternelles et paternelles et le sex ratio / Table 5 Synthesis of published work since 2000 studying the association between paternal or maternal occupational exposures and sex ratio

Parent dont exposition testée	Population d'étude	Schéma d'étude	Exposition	Résultats ratio garçon/fille	Référence
P	Pulvérisateurs DDT	Transversale	DDT	+ (dim.)	[82]
P	Exposition aux pesticides	Transversale	Pesticides	+ (dim.)	[83]
P, M	Fabrique trichlorophénol et acide 2,4,5-trichlorophénoxy-acétique	Transversale	Trichlorophénol et acide 2,4,5-trichlorophénoxy-acétique	+ (dim. P)	[84]
P	Fabrique phénoxy herbicide	Transversale	TCDD	-	[85]
M	Production PCB	Transversale	PCB	-	[86]
P, M	Industrie nucléaire	Transversale	Radiations ionisantes	-	[87]
P	Radiologues	Transversale	Radiations ionisantes	+ (dim.)	[88]
P	Militaires	Transversale	Radiations non ionisantes	+ (dim.)	[28]
P	Maintenance lignes électriques haute tension	Transversale	Radiations non ionisantes	-	[89]
P	Raffinerie de pétrole et autres industries	Transversale	Pétrole	+ (dim.)	[90]
P	Chantier naval	Transversale	Travail comme peintre ou charpentier	+ (dim.)	[91]
P	Minoterie	Transversale	Travail en minoterie	+ (dim.)	[92]
P	Industrie caoutchouc vs industrie alimentaire	Transversale	Travail industrie caoutchouc	+ (dim.)	[93]
M	Coiffeuses vs vendeuses	Transversale	Travail comme coiffeuse	-	[70]

P : Père ; M : Mère ; Dim. : diminution ; TCDD : 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine ; PCB : polychlorobiphényles

ou le travail de minoterie [92] ont été associés à une diminution significative du sex ratio. Pour l'exposition maternelle, le travail dans l'industrie du caoutchouc [93] a été associé à une diminution du sex ratio. En revanche, une étude danoise ne rapporte pas d'association entre le travail de coiffeuse et le sex ratio [70].

Discussion – conclusion

Les études récentes rapportent des associations entre anomalies de la fertilité et expositions professionnelles masculines ou féminines au plomb et au cadmium à des niveaux circulants jusque-là considérés comme sans effet délétère. Concernant l'exposition aux solvants et aux pesticides, les résultats suggèrent des associations qu'il conviendrait de préciser à l'avenir par la prise en compte des familles chimiques. Pour les autres expositions professionnelles, les études sont rares et leurs résultats souvent divergents, rendant leur interprétation difficile. La plupart des études existantes sont de type transversal ou cas-témoins. Les méthodes de définition de l'exposition utilisées sont le plus souvent indirectes. Il est primordial d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions professionnelles sur la fertilité et les anomalies de l'appareil reproducteur de l'enfant à naître. La mise en place d'études prospectives avec une évaluation des expositions professionnelle à l'aide de biomarqueurs d'exposition devrait être encouragée. Les études prenant en compte simultanément les co-expositions professionnelles sont rares et il est souvent difficile d'apprécier la part respective de différentes expositions professionnelles suspectées. Concernant les expositions professionnelles féminines, le nombre d'études est plus restreint. Certaines pathologies et certains troubles tels que les anomalies des cycles menstruels, l'endométriose, les modifications de l'âge à la puberté ou à la ménopause ont été très peu étudiés. Enfin, la relation entre l'exposition *in utero* et la survenue d'anomalies de la fertilité incluant également l'âge à la puberté et la survenue ultérieure d'endométriose est un champ de recherche à développer. Les cohortes mères-enfants, incluant des mesures de biomarqueurs d'exposition permettront certainement d'améliorer les connaissances sur l'impact des expositions anténatales.

Remerciements

Les auteurs remercient Sylvaine Cordier et Hélène Therre pour la relecture et les commentaires concernant le manuscrit.

Références

- [1] Whorton D, Krauss RM, Marshall S, Milby TH. Infertility in male pesticide workers. *Lancet*. 1977;2(8051):1259-61.
- [2] Sallmén M, Lindbohm ML, Nurminen M. Paternal exposure to lead and infertility. *Epidemiology*. 2000;11(2):148-52.
- [3] Shiau CY, Wang JD, Chen PC. Decreased fecundity among male lead workers. *Occup Environ Med*. 2004;61(11):915-23.
- [4] Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, Shah N, Kiss P, Dale A, et al. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Asclepius*. *Scand J Work Environ Health*. 1999;25 Suppl 1:64-5; discussion 76-8.
- [5] Sallmén M, Liesivuori J, Taskinen H, Lindbohm ML, Anttila A, Aalto L, et al. Time to pregnancy among the wives of Finnish greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2003;29(2):85-93.
- [6] Bretveld R, Kik S, Hooiveld M, van Rooij I, Zielhuis G, Roeleveld N. Time-to-pregnancy among male greenhouse workers. *Occup Environ Med*. 2008;65(3):185-90.
- [7] Harley KG, Marks AR, Bradman A, Barr DB, Eskenazi B. DDT exposure, work in agriculture, and time to pregnancy among farmworkers in California. *J Occup Environ Med*. 2008;50(12):1335-42.
- [8] Abell A, Juul S, Bonde JP. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(2):131-6.
- [9] Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. *Epidemiology*. 2000;14(4):429-36.
- [10] Bretveld R, Zielhuis GA, Roeleveld N. Time to pregnancy among female greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(5):359-67.
- [11] Lauria L, Settini L, Spinelli A, Figà-Talamanca I. Exposure to pesticides and time to pregnancy among female greenhouse workers. *Reprod Toxicol*. 2006;22(3):425-30.
- [12] Hougaard KS, Hannerz H, Feveile H, Bonde JP, Burr H. Infertility among women working in horticulture. A follow-up study in the Danish Occupational Hospitalization Register. *Fertil Steril*. 2009;91(4 Suppl):1385-7.
- [13] El-Helaly M, Awadalla N, Mansour M, El-Biomy Y. Workplace exposures and male infertility - a case-control study. *Int J Occup Med Environ Health*. 2010;23(4):331-8.
- [14] Velez de la Calle JF, Rachou E, le Martelot MT, Ducot B, Multigner L, Thonneau PF. Male infertility risk factors in a French military population. *Hum Reprod*. 2001;16(3):481-6.
- [15] Luderer U, Bushley A, Stover BD, Bremner WJ, Faustman EM, Takaro TK, et al. Effects of occupational solvent exposure on reproductive hormone concentrations and fecundability in men. *Am J Ind Med*. 2004;46(6):614-26.
- [16] Sallmén M, Baird DD, Hoppin JA, Blair A, Sandler DP. Fertility and exposure to solvents among families in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med*. 2006;63(7):469-75.
- [17] Sallmén M, Neto M, Mayan ON. Reduced fertility among shoe manufacturing workers. *Occup Environ Med*. 2008;65(8):518-24.
- [18] Chen PC, Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ. Prolonged time to pregnancy in female workers exposed to ethylene glycol ethers in semiconductor manufacturing. *Epidemiology*. 2002;13(2):191-6.
- [19] Zhu JL, Knudsen LE, Andersen AM, Hjollund NH, Olsen J. Laboratory work and pregnancy outcomes: a study within the National Birth Cohort in Denmark. *Occup Environ Med*. 2006;63(1):53-8.
- [20] Axmon A, Rylander L, Lillienberg L, Albin M, Hagmar L. Fertility among female hairdressers. *Scand J Work Environ Health*. 2006;32(1):51-60.
- [21] Baste V, Moen BE, Riise T, Hollund BE, Øyen N. Infertility and spontaneous abortion among female hairdressers: the Hordaland Health Study. *J Occup Environ Med*. 2008;50(12):1371-7.
- [22] Peretz J, Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Infertility among cosmetologists. *Reprod Toxicol*. 2009;28(3):359-64.
- [23] Feveile H, Schmidt L, Hannerz H, Hougaard KS. Industrial differences in female fertility treatment rates--a new approach to assess differences related to occupation? *Scand J Public Health*. 2011;39(2):164-71.
- [24] Fransman W, Roeleveld N, Peelen S, de Kort W, Kromhout H, Heederik D. Nurses with dermal exposure to antineoplastic drugs: reproductive outcomes. *Epidemiology*. 2007;18(1):112-9.
- [25] Burdorf A, Brand T, Jaddoe VW, Hofman A, Mackenbach JP, Steegers EA. The effects of work-related maternal risk factors on time to pregnancy, preterm birth and birth weight: the Generation R Study. *Occup Environ Med*. 2011;68(3):197-204.
- [26] Doyle P, Roman E, Maconochie N, Davies G, Smith PG, Beral V. Primary infertility in nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Occup Environ Med*. 2001;58(8):535-9.
- [27] Møllerlækken OJ, Moen BE. Is fertility reduced among men exposed to radiofrequency fields in the Norwegian Navy? *Bioelectromagnetics*. 2008;29(5):345-52.
- [28] Baste V, Riise T, Moen BE. Radiofrequency electromagnetic fields; male infertility and sex ratio of offspring. *Eur J Epidemiol*. 2008;23(5):369-77.
- [29] Sheiner EK, Sheiner E, Carel R, Potashnik G, Shoham-Vardi I. Potential association between male infertility and occupational psychological stress. *J Occup Environ Med*. 2002;44(12):1093-9.
- [30] Telisman S, Cvitković P, Jurasović J, Pizent A, Gavella M, Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environ Health Perspect*. 2000;108(1):45-53.
- [31] Bonde JP, Joffe M, Apostoli P, Dale A, Kiss P, Spano M, et al. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med*. 2002;59(4):234-42.
- [32] Kumar S, Sathwara NG, Gautam AK, Agarwal K, Shah B, Kulkarni PK, et al. Semen quality of industrial workers occupationally exposed to chromium. *J Occup Health*. 2005;47(5):424-30.
- [33] De Fleurian G, Perrin J, Ecochard R, Dantony E, Lanteaume A, Achard V, et al. Occupational exposures obtained by questionnaire in clinical practice and their association with semen quality. *J Androl*. 2009;30(5):566-79.
- [34] Gracia CR, Sammel MD, Coutifaris C, Guzick DS, Barnhart KT. Occupational exposures and male infertility. *Am J Epidemiol*. 2005;162(8):729-33.
- [35] Hossain F, Ali O, D'Souza UJ, Naing DK. Effects of pesticide use on semen quality among farmers in rural areas of Sabah, Malaysia. *J Occup Health*. 2010;52(6):353-60.
- [36] Kamijima M, Hibi H, Gotoh M, Taki K, Saito I, Wang H, et al. A survey of semen indices in insecticide sprayers. *J Occup Health*. 2004;46(2):109-18.
- [37] Abell A, Ernst E, Bonde JP. Semen quality and sexual hormones in greenhouse workers. *Scand J Work Environ Health*. 2000;26(6):492-500.
- [38] Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, et al. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health*. 2008;7:40.
- [39] Yucra S, Gasco M, Rubio J, Gonzales GF. Semen quality in Peruvian pesticide applicators: association between urinary organophosphate metabolites and semen parameters. *Environ Health*. 2008;7:59.
- [40] Recio-Vega R, Ocampo-Gómez G, Borja-Aburto VH, Moran-Martínez J, Cebrian-García ME. Organophosphorus pesticide exposure decreases sperm quality: association between sperm parameters and urinary pesticide levels. *J Appl Toxicol*. 2008;28(5):674-80.
- [41] Padungtod C, Savitz DA, Overstreet JW, Christiani DC, Ryan LM, Xu X. Occupational pesticide exposure and semen quality among Chinese workers. *J Occup Environ Med*. 2000;42(10):982-92.
- [42] Lifeng T, Shoulin W, Junmin J, Xuezhao S, Yannan L, Qianli W, et al. Effects of fenvalerate exposure on semen quality among occupational workers. *Contraception*. 2006;73(1):92-6.
- [43] Xia Y, Bian Q, Xu L, Cheng S, Song L, Liu J, et al. Genotoxic effects on human spermatozoa among pesticide factory workers exposed to fenvalerate. *Toxicology*. 2004;203(1-3):49-60.
- [44] Xia Y, Cheng S, Bian Q, Xu L, Collins MD, Chang HC, et al. Genotoxic effects on spermatozoa of carbaryl-exposed workers. *Toxicol Sci*. 2005;85(1):615-23.
- [45] Cherry N, Labrèche F, Collins J, Tulandi T. Occupational exposure to solvents and male infertility. *Occup Environ Med*. 2001;58(10):635-40.
- [46] Multigner L, Ben Brik E, Arnaud I, Haguenoer JM, Jouannet P, Auger J, et al. Glycol ethers and semen quality:

a cross-sectional study among male workers in the Paris Municipality. *Occup Environ Med.* 2007;64(7):467-73.

[47] Cherry N, Moore H, McNamee R, Pacey A, Burgess G, Clyma JA, *et al.* participating centres of Chaps-UK. Occupation and male infertility: glycol ethers and other exposures. *Occup Environ Med.* 2008;65(10):708-14.

[48] Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z. Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. *Ind Health.* 2001;39(2):206-10.

[49] Wang SL, Wang XR, Chia SE, Shen HM, Song L, Xing HX, Chen HY, Ong CN. A study on occupational exposure to petrochemicals and smoking on seminal quality. *J Androl.* 2001;22(1):73-8.

[50] De Celis R, Feria-Velasco A, González-Unzaga M, Torres-Calleja J, Pedrón-Nuevo N. Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. *Fertil Steril.* 2000;73(2):221-8.

[51] Chang HY, Shih TS, Guo YL, Tsai CY, Hsu PC. Sperm function in workers exposed to N,N-dimethylformamide in the synthetic leather industry. *Fertil Steril.* 2004;81(6):1589-94.

[52] Ma JY, Ji JJ, Qing Ding, Liu WD, Wang SQ, Ning Wang, *et al.* The effects of carbon disulfide on male sexual function and semen quality. *Toxicol Ind Health.* 2010;26(6):375-82.

[53] Li DK, Zhou Z, Miao M, He Y, Wang J, Ferber J, *et al.* Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality. *Fertil Steril.* 2011;95(2):625-30.e1-4.

[54] Boggia B, Carbone U, Farinara E, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A, *et al.* Effects of working posture and exposure to traffic pollutants on sperm quality. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(5):430-4.

[55] Ortiz-Pérez D, Rodríguez-Martínez M, Martínez F, Borja-Aburto VH, Castelo J, Grimaldo JI, *et al.* Fluoride-induced disruption of reproductive hormones in men. *Environ Res.* 2003;93(1):20-30.

[56] Ellingsen DG, Chashchin V, Haug E, Chashchin M, Tkachenko V, Lubnina N, *et al.* An epidemiological study of reproductive function biomarkers in male welders. *Biomarkers.* 2007;12(5):497-509.

[57] Pan G, Hanaoka T, Yoshimura M, Zhang S, Wang P, Tsukino H, *et al.* Decreased serum free testosterone in workers exposed to high levels of di-n-butyl phthalate (DBP) and di-2-ethylhexyl phthalate (DEHP): a cross-sectional study in China. *Environ Health Perspect.* 2006;114(11):1643-8.

[58] Tomao E, Tomei G, Rosati MV, Caciari T, Danese D, Gamberale D, *et al.* Luteinizing hormone (LH) levels in male workers exposed to urban stressors. *Sci Total Environ.* 2009;407(16):4591-5.

[59] Ciarrocca M, Cerratti D, Capozzella A, Rosati MV, Anzani MF, Bernardini A, *et al.* Plasma 17-alpha-OH-progesterone in female workers exposed to urban pollutants. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(4 Suppl):49-55.

[60] Tomei G, Tomao E, Ciarrocca M, Rosati MV, Caciari T, Gamberale D, *et al.* Follicle-stimulating hormone levels in male workers exposed to urban chemical, physical, and psychosocial stressors. *Toxicol Ind Health.* 2009;25(6):395-402.

[61] Tang N, Zhu ZQ. Adverse reproductive effects in female workers of lead battery plants. *Int J Occup Med Environ Health.* 2003;16(4):359-61.

[62] Yang JM, Chen QY, Jiang XZ. Effects of metallic mercury on the perimenstrual symptoms and menstrual outcomes of exposed workers. *Am J Ind Med.* 2002;42(5):403-9.

[63] Farr SL, Cai J, Savitz DA, Sandler DP, Hoppin JA, Cooper GS. Pesticide exposure and timing of menopause: the Agricultural Health Study. *Am J Epidemiol.* 2006;163(8):731-42.

[64] Hsieh GY, Wang JD, Cheng TJ, Chen PC. Prolonged menstrual cycles in female workers exposed to ethylene glycol ethers in the semiconductor manufacturing industry. *Occup Environ Med.* 2005;62(8):510-6.

[65] Gallicchio L, Miller S, Greene T, Zacur H, Flaws JA. Menstrual cycle abnormalities among cosmetologists: the Reproductive Outcomes in Salon Employees (ROSE) study. *Reprod Sci.* 2010;17(1):20-8.

[66] Lindbohm ML, Ylöstalo P, Sallmén M, Henriks-Eckerman ML, Nurminen T, Forss H, *et al.* Occupational exposure in dentistry and miscarriage. *Occup Environ Med.* 2007;64(2):127-33.

[67] Bretveld RW, Hooiveld M, Zielhuis GA, Pellegrino A, van Rooij IA, Roeleveld N. Reproductive disorders among male and female greenhouse workers. *Reprod Toxicol.* 2008;25(1):107-14.

[68] Zhu JL, Hjollund NH, Andersen AM, Olsen J. Occupational exposure to pesticides and pregnancy outcomes in gardeners and farmers: a study within the Danish National Birth Cohort. *J Occup Environ Med.* 2006;48(4):347-52.

[69] Ronda E, Moen BE, García AM, Sánchez-Paya J, Baste V. Pregnancy outcomes in female hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health.* 2010;83(8):945-51.

[70] Zhu JL, Vestergaard M, Hjollund NH, Olsen J. Pregnancy outcomes among female hairdressers who participated in the Danish National Birth Cohort. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32(1):61-6.

[71] Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):17-24.

[72] Morales-Suárez-Varela MM, Toft GV, Jensen MS, Ramlau-Hansen C, Kaerlev L, Thulstrup AM, *et al.* Parental occupational exposure to endocrine disrupting chemicals and male genital malformations: a study in the Danish National Birth Cohort study. *Environ Health.* 2011;10(1):3.

[73] Giordano F, Abballe A, De Felip E, di Domenico A, Ferro F, Grammatico P, *et al.* Maternal exposures to endocrine disrupting chemicals and hypospadias in offspring. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010;88(4):241-50.

[74] Nassar N, Abeywardana P, Barker A, Bower C. Parental occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals and risk of hypospadias in infants. *Occup Environ Med.* 2010;67(9):585-9.

[75] Ormond G, Nieuwenhuijsen MJ, Nelson P, Toledano MB, Iszatt N, Geneletti S, *et al.* Endocrine disruptors in the workplace, hair spray, folate supplementation, and risk of hypospadias: case-control study. *Environ Health Perspect.* 2009;117(2):303-7.

[76] Fernandez MF, Olmos B, Granada A, López-Espinosa MJ, Molina-Molina JM, Fernandez JM, *et al.* Human exposure to endocrine-disrupting chemicals and prenatal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a nested case-control study. *Environ Health Perspect.* 2007;115 Suppl 1:8-14.

[77] Carbone P, Giordano F, Nori F, Mantovani A, Taruscio D, Lauria L, *et al.* The possible role of endocrine disrupting chemicals in the aetiology of cryptorchidism and hypospadias: a population-based case-control study in rural Sicily. *Int J Androl.* 2007;30(1):3-13.

[78] Pierik FH, Burdorf A, Deddens JA, Juttman RE, Weber RF. Maternal and paternal risk factors for cryptorchidism and hypospadias: a case-control study in newborn boys. *Environ Health Perspect.* 2004;112(15):1570-6.

[79] Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, van Tongeren M, Botting B. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med.* 2003;60(8):543-50.

[80] Garlantézec R, Monfort C, Rouget F, Corder S. Maternal occupational exposure to solvents and congenital malformations: a prospective study in the general population. *Occup Environ Med.* 2009;66(7):456-63.

[81] Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, Armstrong B, Vrijheid M, Dolk H, *et al.* A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *Ann Occup Hyg.* 2002;46(5):465-77.

[82] Cocco P, Fadda D, Ibba A, Melis M, Tocco MG, Atzeri S, *et al.* Reproductive outcomes in DDT applicators. *Environ Res.* 2005;98(1):120-6.

[83] Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Burroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota, USA. *Environ Health Perspect.* 2002;110 Suppl 3:441-9.

[84] Ryan JJ, Amirova Z, Carrier G. Sex ratios of children of Russian pesticide producers exposed to dioxin. *Environ Health Perspect.* 2002;110(11):A699-701.

[85] Schnorr TM, Lawson CC, Whelan EA, Dankovic DA, Deddens JA, Piacitelli LA, *et al.* Spontaneous abortion, sex ratio, and paternal occupational exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Environ Health Perspect.* 2001;109(11):1127-32.

[86] Rocheleau CM, Bertke SJ, Deddens JA, Ruder AM, Lawson CC, Waters MA, *et al.* Maternal exposure to polychlorinated biphenyls and the secondary sex ratio: an occupational cohort study. *Environ Health.* 2011;10:20.

[87] Maconochie N, Roman E, Doyle P, Davies G, Smith PG, Beral V. Sex ratio of nuclear industry employees' children. *Lancet.* 2001;357(9268):1589-91.

[88] Hama Y, Uematsu M, Sakurai Y, Kusano S. Sex ratio in the offspring of male radiologists. *Acad Radiol.* 2001;8(5):421-4.

[89] Saadat M. Offspring sex ratio in men exposed to electromagnetic fields. *J Epidemiol Community Health.* 2005;59(4):339.

[90] Ansari-Lari M, Saadat M, Hadi N. Influence of GSTT1 null genotype on the offspring sex ratio of gasoline filling station workers. *J Epidemiol Community Health.* 2004;58(5):393-4.

[91] Alexopoulos EC, Alamanos Y. Secondary sex ratio in Greece: evidence of an influence by father's occupational exposure. *Hum Reprod.* 2007;22(11):2999-3001.

[92] Milham S, Ossiander EM. Low proportion of male births and low birth weight of sons of flour mill worker fathers. *Am J Ind Med.* 2008;51(2):157-8.

[93] Jakobsson K, Mikoczy Z. Reproductive outcome in a cohort of male and female rubber workers: a registry study. *Int Arch Occup Environ Health.* 2009;82(2):165-74.

La publication d'un article dans le BEH n'empêche pas sa publication ailleurs. Les articles sont publiés sous la seule responsabilité de leur(s) auteur(s) et peuvent être reproduits sans copyright avec citation exacte de la source.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire>

Directrice de la publication : Dr Françoise Weber, directrice générale de l'InVS
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, InVS, redactionBEH@invs.sante.fr
Rédactrice en chef adjointe : Laetitia Gouffé-Benadiba
Secrétaires de rédaction : Farida Mihoub, Annie Cholien

Institut de veille sanitaire - Site Internet : <http://www.invs.sante.fr>

Comité de rédaction : Dr Sabine Aitibol, médecin généraliste ; Dr Thierry Ancelle, Faculté de médecine Paris V ; Dr Pierre-Yves Bello, Direction générale de la santé ; Dr Juliette Bloch, CNSA ; Cécile Brouard, InVS ; Dr Sandrine Danet, Drees ; Dr Claire Fuhrman, InVS ; Dr Bertrand Gagnière, Cire Ouest ; Anabelle Gilg Soit Ilg, InVS ; Dorothee Grange, ORS Ile-de-France ; Philippe Guilbert, Inpes ; Dr Rachel Haus-Chemol, Service de santé des Armées ; Eric Jouglu, Inserm CépIdC ; Dr Nathalie Jourdan-Da Silva, InVS ; Agnès Lefranc, InVS ; Dr Bruno Morel, ARS Rhône-Alpes ; Dr Valérie Schwoebel, Cire Midi-Pyrénées ; Hélène Therre, InVS.

Préresse : Imprimerie Centrale, 15, rue du Commerce, L-1351 Luxembourg
N° INPI : 00 300 1836 - ISSN 0245-7466