

Santé reproductive et perturbateurs endocriniens // Reproductive health and endocrine disruptors

Coordination scientifique // Scientific coordination

Joëlle Le Moal, Santé publique France, Saint-Maurice, France

Et pour le Comité de rédaction du BEH : **Hélène Therre & Mounia El Yamani**, Santé publique France, Saint-Maurice, France

> SOMMAIRE // Contents

ÉDITORIAL / Editorial

Impact sanitaire des perturbateurs endocriniens : intégrer les connaissances en vue d'agir pour réduire l'exposition humaine
// Health impact of endocrine disruptors: Integration of knowledge to act to reduce human exposurep. 450

Sébastien Denys

Directeur Santé environnement, Santé publique France

ARTICLE // Article

Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme
// Combined analysis of the four indicators of testicular dysgenesis syndrome in France, in the context of exposure to endocrine disruptors: cryptorchidias, hypospadias, testicular cancer and sperm qualityp. 452

Joëlle Le Moal et coll.

Santé publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante
// The incidence of idiopathic central precocious puberty in France indicates a marked geographic patternp. 464

Annabel Rigou et coll.

Santé Publique France, Saint-Maurice, France

ARTICLE // Article

Évaluation de l'impact sur la santé reproductive masculine et des coûts associés de deux phtalates : le DEHP et le DiNP
// Evaluation of the impact on male reproductive health and the associated costs of two phthalates: DEHP and DiNPp. 472

Christophe Rousselle et coll.

Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Direction de l'évaluation des risques, Maisons-Alfort, France

ARTICLE // Article

Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises
// Chlordecone: An emblematic endocrine disruptor affecting the French West Indiesp. 480

Luc Multigner et coll.

Inserm U1085-Irset, Rennes, France

ARTICLE // Article

Le centre Artemis, plateforme d'évaluation et de prévention de la santé environnementale dédiée à la reproduction, Bordeaux. Bilan de la première année d'activité 2016-2017
// The Artemis Center: An environmental health platform dedicated to reproduction, Bordeaux (France). Report of the first year of activity 2016-2017p. 486

Fleur Delva et coll.

Centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

La reproduction (totale ou partielle) du BEH est soumise à l'accord préalable de Santé publique France. Conformément à l'article L. 122-5 du code de la propriété intellectuelle, les courtes citations ne sont pas soumises à autorisation préalable, sous réserve que soient indiqués clairement le nom de l'auteur et la source, et qu'elles ne portent pas atteinte à l'intégrité et à l'esprit de l'oeuvre. Les atteintes au droit d'auteur attaché au BEH sont passibles d'un contentieux devant la juridiction compétente.

Retrouvez ce numéro ainsi que les archives du Bulletin épidémiologique hebdomadaire sur <http://invs.santepubliquefrance.fr>

Directeur de la publication : François Bourdillon, directeur général de Santé publique France
Rédactrice en chef : Judith Benrekassa, Santé publique France, redaction@santepubliquefrance.fr
Rédactrice en chef adjointe : Jocelyne Rajnchapel-Messaï
Secrétariat de rédaction : Marie-Martine Khamassi, Farida Mihoub
Comité de rédaction : Juliette Bloch, Anses; Isabelle Bonmarin, Santé publique France; Sandrine Danet, HCAAM; Cécile Durand/Damien Mouly, Santé publique France, Cire Occitanie; Bertrand Gagnière, Santé publique France, Cire Bretagne; Isabelle Grémy, ORS Ile-de-France; Romain Guignard, Santé publique France; Françoise Hamers, Santé publique France; Nathalie Jourdan-Da Silva, Santé publique France; Valérie Olié, Santé publique France; Sylvie Rey, Drees; Hélène Therre, Santé publique France; Sophie Vaux, Santé publique France; Agnès Verrier, Santé publique France; Isabelle Villena, CHU Reims.
Santé publique France - Site Internet : <http://www.santepubliquefrance.fr>
Préresse : Jouve
ISSN : 1953-8030

IMPACT SANITAIRE DES PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : INTÉGRER LES CONNAISSANCES EN VUE D'AGIR POUR RÉDUIRE L'EXPOSITION HUMAINE

// HEALTH IMPACT OF ENDOCRINE DISRUPTORS: INTEGRATION OF KNOWLEDGE TO ACT TO REDUCE HUMAN EXPOSURE

Sébastien Denys

Directeur Santé environnement, Santé publique France

Estimer et prévenir les impacts sur la santé des substances chimiques présentes dans l'environnement est un des enjeux majeurs actuels en matière de santé publique. Enjeu pour ne pas dire défi, tant la tâche semble colossale au vu i) du nombre de substances identifiées, ii) des difficultés à déterminer, sur un plan toxicologique, les effets combinés des substances et mélanges de substances auxquels l'Homme est exposé et iii) de la difficulté à leur attribuer les pathologies qui leur sont associées.

Parmi ces substances, une attention particulière s'est portée ces dernières années sur la famille des perturbateurs endocriniens (PE), dont le mécanisme toxique perturbe les mécanismes hormonaux de l'organisme qui y est exposé et/ou de sa descendance. L'apparition de cette problématique s'est faite en parallèle d'une remise en question des principes fondamentaux de la toxicologie, établis depuis l'origine de cette discipline et portant, notamment, sur la question des faibles doses ou le principe de la linéarité dose-effet. Ces questionnements scientifiques, associés à une augmentation du nombre de molécules qualifiées de PE et à leur présence ubiquitaire dans l'environnement, ont conduit à l'émergence de nombre d'interrogations, voire de controverses, sur l'impact des PE sur la santé humaine. Répondre à ces controverses impose nécessairement d'avoir une vision la plus transversale possible afin d'agréger les données issues de disciplines très diverses telles que la toxicologie, l'épidémiologie et les sciences économiques (pour ne reprendre que celles représentées dans ce numéro). Cela permet en effet de constituer les faisceaux de preuve qui permettent d'agir pour limiter l'exposition des populations à ces molécules, en dépit des nombreuses incertitudes qui entourent la question de l'impact sanitaire des PE.

Ce BEH illustre parfaitement ce propos, au travers des différents travaux issus d'initiatives lancées ces dernières années et qui ont été supportés par divers plans gouvernementaux ou régionaux (Plan national ou régional santé environnement, Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, pour ne citer qu'eux).

Partant des propriétés de perturbation endocrinienne du chlordécone, L. Multigner et coll. soulignent la difficulté de faire le lien entre ces propriétés et les manifestations sanitaires possibles de l'exposition à cette molécule, à l'échelle de la population des Antilles. La connaissance des propriétés toxiques ne permet pas en effet d'affirmer le caractère causal

des associations décrites, les pathologies concernées étant pour la plupart multifactorielles. Or, et au-delà de la connaissance du caractère perturbateur endocrinien d'une substance chimique, décrire les événements de santé indésirables possiblement en lien avec une exposition aux PE est une étape déterminante pour en démontrer l'impact sanitaire. Dans cet objectif, Santé publique France s'est attachée à développer une approche visant à identifier ces événements de santé indésirables en lien avec les PE, en se focalisant dans un premier temps sur les troubles de la santé reproductive. Deux illustrations de ces travaux sont proposées ici, sur le syndrome de dysgénésie testiculaire (J. Le Moal et coll.) et sur la puberté précoce (A. Rigou, J. Le Moal et coll.). Pour le premier indicateur, les résultats tendent à montrer une altération temporelle de la fertilité masculine ; pour la puberté précoce, les travaux poursuivis ont permis de produire en 2016, pour la première fois, des données d'incidence nationale de cette pathologie. Ces travaux, même s'ils doivent être poursuivis pour mieux quantifier le lien entre les indicateurs produits et l'exposition aux PE, permettent de fournir autant d'éléments probants qui s'ajoutent aux résultats issus de démarches plutôt ciblées sur les substances (telles que le programme national de biosurveillance piloté par Santé publique France ou les études d'alimentation totale pilotées par l'Anses).

L'intérêt de combiner l'ensemble des données disponibles et issues des différents travaux mentionnés ci-avant est particulièrement mis en exergue par l'article de C. Rousselle et coll. Les auteurs proposent en effet une démarche de monétarisation de l'impact sanitaire de l'exposition à deux phtalates, le DEHP et le DiNP, en s'appuyant sur les données issues de la toxicologie et sur des données de surveillance produites par Santé publique France. En dépit des incertitudes scientifiques rappelées dans l'article et des limites des approches présentées, ce travail montre néanmoins qu'il est possible, sur la base des connaissances disponibles, de produire des éléments d'estimation du poids économique des conséquences sanitaires des PE. De tels éléments peuvent contribuer à éclairer des modalités de gestion réglementaire des molécules, comme discuté par les auteurs, mais aussi, plus largement, fournir des éléments de plaidoyer en santé publique pour limiter l'exposition des populations aux PE.

Enfin, l'initiative du centre Artemis, portée par le Plan régional santé environnement de la région

Nouvelle Aquitaine (F. Delva et coll.) est un exemple de démarche innovante qui montre qu'il est également possible d'agir à un niveau individuel, en s'appuyant là encore sur les données disponibles et une approche pluridisciplinaire. Ce centre propose en effet depuis 2016 une prise en charge individuelle de personnes présentant des troubles de la reproduction, afin de rechercher d'éventuels facteurs de risque environnementaux et dans l'objectif de leur proposer des mesures de prévention ciblées pour réduire leur exposition. Médecins, infirmiers ou ingénieurs travaillent ensemble à cette prise en charge dans le cadre d'une approche intégrée où une exposition aux PE est recherchée, parmi d'autres facteurs de risque tels que la consommation de tabac ou d'alcool.

En définitive, les travaux présentés dans ce numéro thématique du BEH permettent d'illustrer :

- la difficulté d'établir sur de seuls critères toxicologiques les pathologies provoquées par une exposition à des PE ;
- la possibilité, pour certaines pathologies supposées liées à une exposition à des PE, de produire des données d'incidence qui sont autant d'éléments probants permettant de mieux définir l'impact sanitaire de ces molécules ;

- l'intérêt de combiner l'ensemble des données disponibles pour construire des éléments utiles à l'action, et ce en dépit des incertitudes nombreuses qui existent sur la question de l'impact des PE.

Les travaux présentés ici montrent toute la richesse d'une approche pluridisciplinaire en vue de répondre au mieux aux préoccupations de santé publique soulevées par les PE. Seule une telle approche permet de coupler les besoins de connaissance et d'action. Ainsi, à la veille de l'élaboration de la seconde Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens, il est fondamental que les travaux présentés dans ce BEH soient poursuivis et élargis à d'autres pathologies comme, par exemple, celles du métabolisme ou du neuro-développement, dont un lien est supposé avec l'exposition aux PE. Le développement et la diffusion des résultats de ces travaux, en complément de ceux menés en toxicologie ou métrologie des expositions, apportent des éléments de réponse objectifs non seulement aux pouvoirs publics mais aussi aux préoccupations exprimées par la société civile. ■

Citer cet article

Denys S. Éditorial. Impact sanitaire des perturbateurs endocriniens : intégrer les connaissances en vue d'agir pour réduire l'exposition humaine. Bull. Épidémiol. Hebd. 2018;(22-23): 450-1. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_0.html

ANALYSE COMBINÉE DES QUATRE INDICATEURS DU SYNDROME DE DYSGÉNÉSIE TESTICULAIRE EN FRANCE, DANS LE CONTEXTE DE L'EXPOSITION AUX PERTURBATEURS ENDOCRINIENS : CRYPTORCHIDIES, HYOSPADIAS, CANCER DU TESTICULE ET QUALITÉ DU SPERME

// COMBINED ANALYSIS OF THE FOUR INDICATORS OF TESTICULAR DYSGENESIS SYNDROME IN FRANCE, IN THE CONTEXT OF EXPOSURE TO ENDOCRINE DISRUPTORS: CRYPTORCHIDIAS, HYOSPADIAS, TESTICULAR CANCER AND SPERM QUALITY

Joëlle Le Moal¹ (joelle.lemoal@santepubliquefrance.fr), Annabel Rigou¹, Perrine De Crouy-Chanel¹, Sarah Gorla¹, Matthieu Rolland¹, Véréne Wagner¹, Yao Kudjawu¹, Jacques de Mouzon², Alain Le Tertre¹

¹ Santé publique France, Saint-Maurice, France

² Association Fivnat et Inserm, Paris, France

Soumis le 26.01.2018 // Date of submission: 01.26.2018

Résumé // Abstract

Introduction – Le syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome*, TDS) est un trouble du développement des testicules pouvant conduire à des malformations congénitales (hypospadias, cryptorchidies) chez le garçon, un risque accru de cancer du testicule et une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte, qui constituent les quatre composantes du syndrome. Il pourrait être favorisé par une exposition précoce aux perturbateurs endocriniens (PE) et a été listé par un panel de scientifiques au niveau international comme l'un des indicateurs-clés à surveiller dans le contexte de l'exposition aux PE.

Méthodes – Nous avons analysé les variations temporelles et géographiques de quatre composantes du TDS. Des indicateurs épidémiologiques relatifs à ces composantes ont été construits à partir de bases de données nationales existantes (Programme de médicalisation des systèmes d'information – PMSI, et Registre national des fécondations *in vitro* de l'association Fivnat) et étudiés sur des périodes comparables, afin de discuter le rôle d'une exposition environnementale aux PE.

Résultats – Les variations temporelles des quatre indicateurs sont convergentes. Elles montrent, sur les périodes d'étude, une détérioration marquée, et pas de tendance nette pour les hypospadias. En revanche les variations géographiques sont globalement non convergentes.

Conclusions – Les résultats reflètent une altération globale de la santé reproductive masculine en France, cohérente avec la littérature internationale. Ils sont compatibles avec des changements environnementaux ou de modes de vie, parmi lesquels l'exposition croissante aux PE de la population générale. À ce stade, ils ne permettent pas d'argumenter un rôle éventuel d'expositions géographiquement déterminées.

Introduction – *Testicular dysgenesis syndrome (TDS) is a testicular development disorder that can lead to congenital malformations (hypospadias, cryptorchidias) in boys, an increased risk of testicular cancer, and poor semen quality at adulthood, which constitute the four components of the syndrome. It could be stimulated by early exposure to endocrine disruptors (ED) and has been listed by a panel of international scientists as one of the key indicators to monitor in the context of exposure to endocrine disruptors.*

Methods – *We analyzed the temporal and geographical variations of the four components of the TDS. Epidemiological indicators for these components were constructed from existing national databases (Medicalized information System Program – PMSI), and the Fivnat Association's National Registry of In Vitro Fertilization) and studied over comparable periods to discuss the role of environmental exposure to EDs.*

Results – *The temporal variations of the four indicators are convergent. Over the study periods, they show a marked deterioration and no clear trend for hypospadias. On the other hand, the geographical variations are globally non-convergent.*

Conclusions – *The results reflect an overall deterioration of male reproductive health in France, consistent with the international literature. They are conform to environmental or lifestyle changes, including increasing exposure to EDs in the general population. At this stage, they do not allow to argue a possible role of geographically determined exposures.*

Mots-clés : Syndrome de dysgénésie testiculaire, Perturbateur endocrinien, Santé reproductive, Surveillance épidémiologique, Homme

// **Keywords**: *Testicular dysgenesis syndrome, Endocrine disruptors, Reproductive health, Surveillance, Man*

Introduction

Le syndrome de dysgénésie testiculaire (*testicular dysgenesis syndrome* ou TDS) a été introduit par le Danois Niels Skakkebaek¹ pour décrire un trouble du développement des testicules pouvant conduire chez le garçon à : des malformations congénitales – hypospadias (malformation de l'orifice urétral) et cryptorchidies (non descente des testicules) –, un risque accru de cancer du testicule et une mauvaise qualité du sperme à l'âge adulte. Il pourrait être favorisé par une exposition précoce (vie intra-utérine et périnatale) aux perturbateurs endocriniens (PE), et des arguments biologiques, expérimentaux et épidémiologiques appuient cette hypothèse^{2,3}. En dehors des pays scandinaves, peu de données épidémiologiques sont disponibles à une échelle nationale sur les composantes de ce syndrome qui est encore controversé⁴, et dont les contours mêmes évoluent selon ses concepteurs⁵. Les indicateurs du TDS ont été listés, par un panel de scientifiques, parmi les indicateurs-clés de santé reproductive à surveiller dans le contexte de l'exposition aux PE, sur la base du poids des preuves pour leur lien possible avec l'exposition aux PE⁶ (voir encadré). En France, les autorités sanitaires ont saisi en 2009 Santé publique France pour analyser les variations spatiales et temporelles de ces indicateurs, et ils sont désormais suivis à l'échelle nationale au moyen des bases de données existantes disponibles. La surveillance des indicateurs de santé en lien possible avec les PE est inscrite dans la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens et le Programme national santé environnement ; elle est également recommandée par l'Organisation mondiale de la santé³.

Est présentée ici une analyse combinée temporelle et spatiale des quatre indicateurs du TDS (qualité du sperme, cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule) à l'échelle nationale, pour se doter d'une vue globale de la santé reproductive masculine, confronter les résultats avec l'hypothèse de l'exposition aux PE et discuter d'éventuelles autres hypothèses. Ces résultats constituent un premier bilan des informations disponibles, appelé à être complété et affiné avec la poursuite de la surveillance. Les résultats concernant la qualité du sperme sont issus d'articles princeps publiés en anglais, pour les tendances temporelles⁷ et pour les tendances temporo-spatiales⁸. Le lecteur pourra s'y reporter pour davantage de détails.

Méthodes

Sources de données et indicateurs

La qualité du sperme a été évaluée en utilisant la base de données Fivnat sur l'aide médicale à la procréation (AMP), qui a enregistré de 1989 à 2005 en France métropolitaine les tentatives d'AMP, avec une exhaustivité estimée entre 40 et 70% selon les années. La population source retenue était composée des partenaires masculins de couples faisant une première tentative d'AMP, à partir du sperme éjaculé

du conjoint. L'échantillon d'étude était composé de 26 609 hommes partenaires de femmes totalement stériles (ayant les deux trompes absentes ou bouchées). Il n'y avait donc pas *a priori* sur la fertilité des hommes sélectionnés et ils étaient originaires de l'ensemble de la France métropolitaine, ce qui incite à les considérer comme un échantillon proche de la population générale. Pour chaque homme, deux spermogrammes, réalisés à quelques mois d'intervalle dans des laboratoires distincts, étaient disponibles. Nous avons étudié le spermogramme réalisé au centre d'AMP le jour de la tentative d'AMP. L'autre spermogramme, réalisé le plus souvent en ville dans les 6 mois précédents mais pour lequel nous n'avons pas la date précise, a permis d'effectuer des études de sensibilité pour tester la robustesse des résultats. Les indicateurs étudiés étaient : la concentration spermatique en millions de spermatozoïdes/ml, le pourcentage de spermatozoïdes mobiles et le pourcentage de spermatozoïdes de forme normale. Les données de la base Fivnat n'indiquaient les méthodes utilisées que pour la qualité morphologique (méthode Kruger ou David). Le délai d'abstinence n'était pas non plus disponible, mais la recommandation – dont on peut penser qu'elle était suivie dans une population de couples cherchant à procréer – était une abstinence de 3 à 5 jours. La localisation des hommes, non disponible, a été estimée à partir de la région du centre d'AMP. Les données du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) montraient que 80 à 97% des couples avaient recours à l'AMP dans un centre situé dans leur région, sauf dans trois régions où ce taux avoisinait 76%⁸.

Les indicateurs d'incidence pour les autres composantes du TDS ont été construits à partir des données hospitalières du PMSI-MCO mises à disposition par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Ces données couvrent l'ensemble du territoire (métropolitain et ultramarin) avec une exhaustivité estimée à partir de 2002 à 97,3%, calculée par comparaison de l'activité mesurée par le PMSI et la statistique annuelle des établissements gérée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques⁹. Les cas ont été localisés par le code géographique PMSI, qui correspond la plupart du temps au code postal de résidence des patients au moment de l'intervention.

Pour les cryptorchidies et hypospadias, nous avons identifié, sur la période 2002-2014 chez les garçons de moins de 7 ans, les séjours chirurgicaux relatifs à ces pathologies en utilisant un algorithme spécifique pour chaque malformation, mis au point dans une étude antérieure¹⁰ et amélioré ensuite¹¹. Puis nous avons sélectionné la première hospitalisation, en chaînant les séjours d'un même patient grâce son identifiant.

Pour les cancers du testicule, nous avons repéré sur la même période les séjours chirurgicaux relatifs à cette pathologie selon un algorithme mis au point précédemment¹². Nous avons considéré que ces séjours reflétaient les cas incidents, car le nombre de séjours par patient était proche de 1 (1,02) et les réinterventions à court terme sont rarissimes.

Surveillance des indicateurs de santé reproductive dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : quel cadre et quels indicateurs ?

Les scientifiques du réseau international Hurgent (*Human Reproductive Health and General Environment Network*)⁽ⁱ⁾ ont défini le cadre et les objectifs de la surveillance épidémiologique d'indicateurs de santé reproductive dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et ont priorisé les indicateurs à surveiller. L'ensemble de ces résultats a fait l'objet d'une publication scientifique⁽ⁱⁱ⁾.

La finalité de cette surveillance est de fournir des connaissances scientifiques robustes, en appui aux politiques publiques de gestion, en particulier pour aider à estimer l'impact sanitaire et les coûts de l'exposition aux PE, et d'être capable, dans le futur, d'évaluer l'impact des interventions. Les objectifs opérationnels sont de quantifier les problèmes, analyser les tendances temporelles et spatiales des indicateurs surveillés, discuter les hypothèses causales et documenter ou pas une altération globale de la santé reproductive.

Le périmètre de la surveillance découle de la définition de la santé reproductive de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)⁽ⁱⁱⁱ⁾, et il englobe les pathologies des organes reproductifs, dont les cancers et les malformations urogénitales, les caractéristiques biologiques et les effets reproductifs transgénérationnels. Deux critères ont été retenus pour sélectionner les indicateurs à surveiller : d'une part la pertinence quant au lien possible avec une exposition aux PE (avec un focus sur les indicateurs pouvant cadrer avec le concept de l'origine développementale de la santé et des maladies) et, d'autre part, la faisabilité, à examiner pour les indicateurs pertinents.

La sélection des indicateurs pertinents a été faite à partir de 23 indicateurs potentiels^(iv) de santé reproductive. Deux rapports institutionnels sur l'état des connaissances entre les PE et leurs effets sanitaires ont été utilisés pour estimer le poids des preuves : le rapport conjoint de l'OMS et du Programme des Nations Unies pour l'environnement (Unep)^(v) et le rapport Kortenkamp publié par la Commission européenne^(vi). Les indicateurs-clés retenus sont : incidence du cancer de la prostate, du sein, *sex-ratio* à la naissance, incidence de l'endométriose et des fibromes utérins, composantes du syndrome de dysgénésie testiculaire (qualité du sperme, incidence du cancer du testicule, des cryptorchidies et hypospadias), incidence de la puberté précoce, niveaux biologiques des hormones reproductives.

Dans la perspective d'un travail collaboratif international, l'étape suivante est d'examiner la faisabilité en vue d'une mise en œuvre. Pour sa part, Santé publique France met déjà en place au niveau français une surveillance épidémiologique des indicateurs prioritaires, à partir de bases de données existantes, si possible pérennes, couvrant l'ensemble du territoire. Cette démarche est inscrite dans la Stratégie nationale sur les perturbateurs endocriniens et le 3^e Plan national santé environnement, et elle fait l'objet de recommandations de l'OMS^(vii). Certains des indicateurs prioritaires sont déjà étudiés au sein de l'agence (cf. articles de J. Le Moal et A. Rigou dans ce BEH), d'autres font l'objet de travaux exploratoires (endométriose et fibromes utérins, *sex-ratio*). De plus, un élargissement à d'autres fonctions endocrines à surveiller dans le contexte de l'exposition aux PE est en cours : troubles thyroïdiens et du neuro-développement notamment.

⁽ⁱ⁾ À la suite d'un atelier international organisé par Santé publique France : Human reproduction disorders and exposure to endocrine disrupting chemicals (EDC): which reproductive health monitoring systems for the future? <http://invs.santepubliquefrance.fr/Actualites/Agenda/Human-reproduction-disorders-and-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals-EDC-which-reproductive-health-monitoring-systems-for-the-future>

⁽ⁱⁱ⁾ Le Moal J, Sharpe RM, Jørgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, *et al.* Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health*. 2016;26(1):76-83.

⁽ⁱⁱⁱ⁾ World Health Organization. Reproductive health. [Internet]. http://www.who.int/topics/reproductive_health/en/

^(iv) Santé publique France. Dossier thématique. Reproduction humaine et environnement. [Internet]. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Environnement-et-sante/Reproduction-humaine-et-environnement/Contexte-et-enjeux-de-la-surveillance>

^(v) Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals-2012. World Health Organization/United Nations Environment Programme, 2013. 296 p. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

^(vi) Kortenkamp A, Evans R, Martin O, McKinlay R, Orton F, Rosivatz E. State of the art assessment of endocrine disruptors. Annex 1. Summary of the state of the science. 2012. 486 p. http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/annex1_summary_state_of_science.pdf

^(vii) World Health Organization. Identification of risks from exposure to endocrine-disrupting chemicals at the country level. WHO 2014. 24 p. <http://www.euro.who.int/en/publications/abstracts/identification-of-risks-from-exposure-to-endocrine-disrupting-chemicals-at-the-country-level>

Analyses statistiques

Qualité du sperme

Un modèle additif généralisé, prenant en compte l'effet de l'âge et de la saison à l'aide d'une fonction spline pénalisée¹³, a permis une analyse des tendances temporelles sur la période 1989-2005 en France métropolitaine. Une transformation Box-Cox a été réalisée

pour la concentration spermatique. Pour décrire les tendances spatio-temporelles, les données ont été agrégées par mois et par région (22 anciennes régions), en excluant la Corse car il n'était pas possible d'étudier de corrélation spatiale du fait de son insularité. Un modèle spatio-temporel bayésien¹⁴ ajusté sur l'âge, avec prise en compte de la corrélation spatiale, de l'effet temporel et de leur interaction a été utilisé.

Les trois autres indicateurs

Les trois autres indicateurs ont été analysés selon les mêmes méthodes, différentes des précédentes. Les cryptorchidies et hypospadias ont été étudiés sur la période 2002-2014. Le cancer du testicule a été étudié sur une période plus longue, 1998-2014, car un chaînage entre les différents séjours hospitaliers n'était pas nécessaire. Pour chacun des trois indicateurs, des taux d'incidence bruts ont été calculés, par département et par année, à partir du nombre de nouveaux cas divisé par le nombre de personnes-années. Pour décrire les tendances temporelles, spatiales et spatio-temporelles de chaque indicateur, nous avons sélectionné le modèle statistique le mieux adapté, à partir du critère d'information de déviance DIC (*deviance information criteria*). Pour chaque analyse, la tendance des taux d'incidence bruts a été estimée (taux prédits par le modèle) par une fonction spline afin de capturer de potentielles variations non monotones, lorsque les corrélations spatiales étaient capturées par un modèle de Besag, York and Mollié¹⁵.

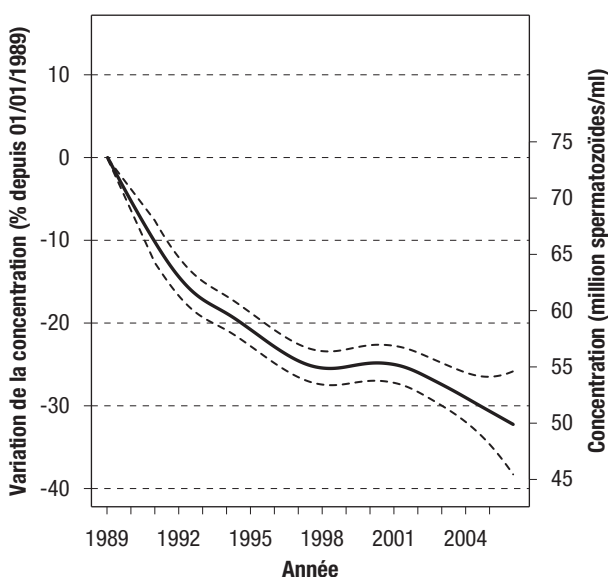
Résultats

Qualité du sperme

Entre 1989 et 2005, une baisse significative et continue de 32,2% [26,3-36,3] de la concentration spermatique a été observée. Pour un homme de 35 ans (âge moyen de l'échantillon), la concentration moyenne est passée de 73,6 millions de spermatozoïdes/ml [69,0-78,4] en 1989 à 49,9 millions/ml [43,5-54,7] en 2005, soit une diminution d'environ 1,9%, (soit 1,4 million de spermatozoïdes) par an (figure 1). On observait aussi une diminution significative non quantifiable – car non ajustable sur de possibles modifications de pratiques – du pourcentage de spermatozoïdes de morphologie normale. Pour la mobilité totale,

Figure 1

Concentration spermatique chez les hommes de 35 ans, France, 1^{er} janvier 1989-31 décembre 2005



la tendance était stable jusqu'en 1995, puis il y avait une légère augmentation jusqu'en 1998, suivie d'une stabilité jusqu'en 2005.

L'analyse des variations spatio-temporelles a montré une diminution de la concentration spermatique, avec des pentes moyennes estimées négatives dans la plupart des régions françaises durant la période d'étude (figure 2). L'ex-région Aquitaine affichait la pente négative la plus importante, significativement différente de la pente nationale (figure 2) et l'ex-région Midi-Pyrénées affichait, du début à la fin de la période d'étude, une concentration moyenne en spermatozoïdes inférieure à toutes les autres régions (figure 3).

Concernant la qualité morphologique des spermatozoïdes, l'effectif des hommes étudiés était nettement plus faible que pour la concentration (près de la moitié), car cet indicateur était moins souvent disponible dans l'échantillon d'étude. Seules trois régions affichaient des pentes moyennes positives, significativement différentes de zéro (Franche-Comté et Bretagne) ou non (Pays de la Loire). Toutes les autres régions affichaient des pentes moyennes négatives. Les régions Midi-Pyrénées et Aquitaine affichaient les pentes négatives les plus fortes, significativement plus basses que la pente nationale, avec les régions Bourgogne, Centre et Rhône-Alpes, elles-mêmes à la limite de la significativité (figure 4).

Concernant la mobilité spermatique, l'analyse spatio-temporelle montre que la plupart des pentes moyennes estimées sont au-dessus de 0 à quelques exceptions près, notamment en Bourgogne qui affiche la pente négative la plus forte (figure 5).

Cancer du testicule

Le taux brut moyen d'incidence dans la période d'étude était de 6,5/100 000, avec une augmentation de 1,52% par an (figure 6).

Les tendances spatiales prédites pour l'incidence du cancer du testicule montraient une hétérogénéité à l'échelle nationale, avec des incidences élevées à l'extrême ouest et l'extrême est et des incidences globalement inférieures dans la moitié sud par rapport à la moitié nord de la France. On observait aussi des incidences très faibles dans toutes les régions ultramarines (figure 7).

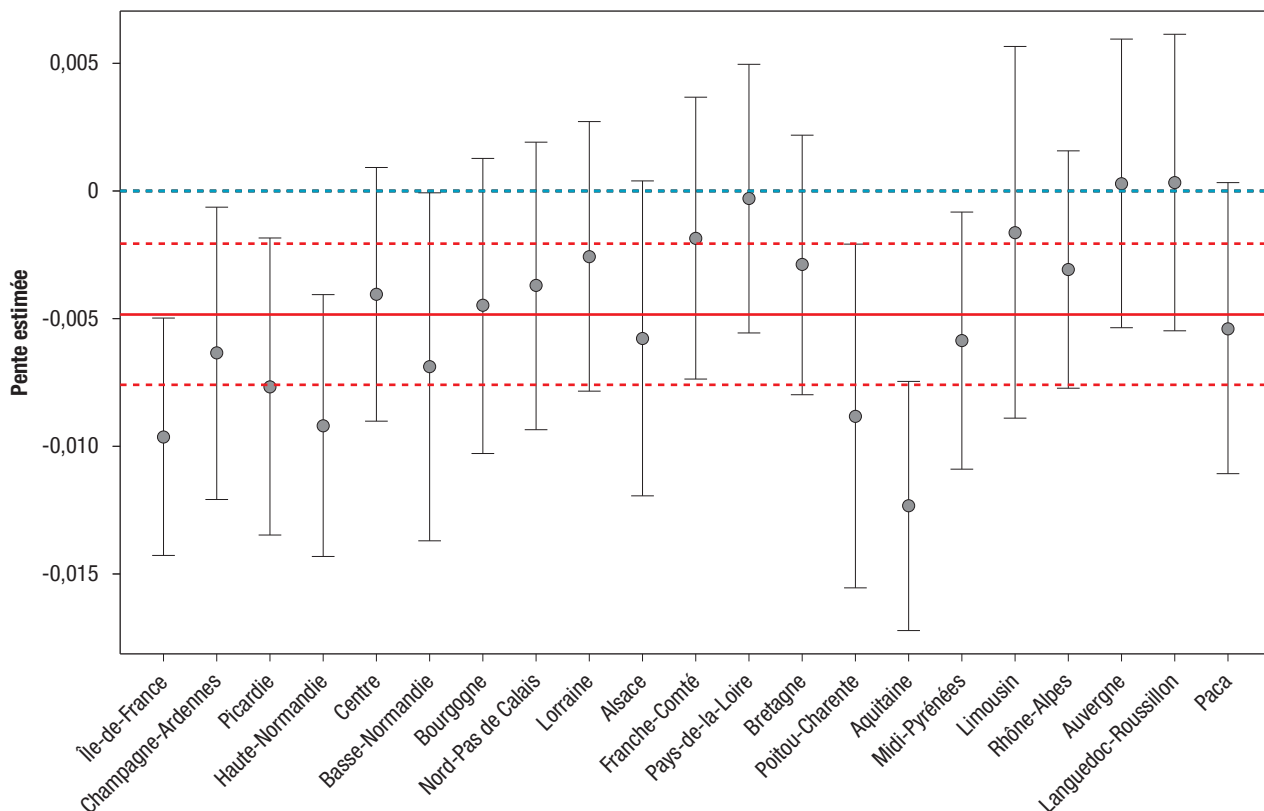
Cryptorchidies

Le taux moyen prédit d'incidence des cryptorchidies chez les garçons de moins de 7 ans durant la période d'étude était de 2,57/1 000. Il y avait une augmentation de 2,64%/an (figure 8).

Les tendances spatiales prédites montraient une hétérogénéité en 2014, sans motif géographique particulier (figure 9). On observait une incidence élevée en Bretagne, comme pour le cancer du testicule, mais pas à l'extrême est. L'incidence la plus élevée était observée dans les départements du nord de l'Auvergne et de la Franche-Comté. Le taux d'incidence était faible dans les régions ultramarines, comme pour le cancer du testicule.

Figure 2

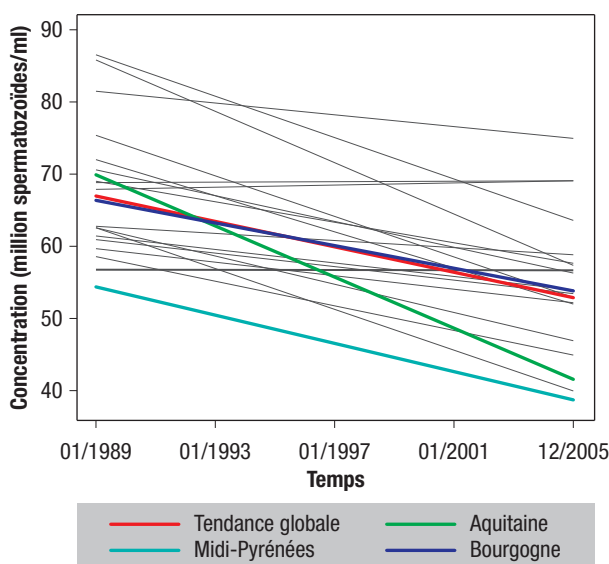
Pentes estimées pour la concentration spermatique (en millions de spermatozoïdes/ml) pour chaque région de France métropolitaine, 1989-2005



NB : pentes ajustées sur l'âge, avec intervalle de crédibilité (IC) à 95% pour comparer à la pente nationale (trait plein rouge, IC en pointillés rouges) et à la pente zéro (trait pointillé bleu).

Figure 3

Évolution linéaire estimée pour la concentration spermatique (en millions de spermatozoïdes/ml) dans les régions de France métropolitaine entre 1989 et 2015, ajustée sur l'âge



Hypospadias

Le taux brut moyen prédit d'incidence des hypospadias traités chirurgicalement chez les garçons de moins de 7 ans sur la période d'étude était

de 1,01/1000. Il n'y avait pas de tendance temporelle à l'augmentation ou à la diminution (figure 10).

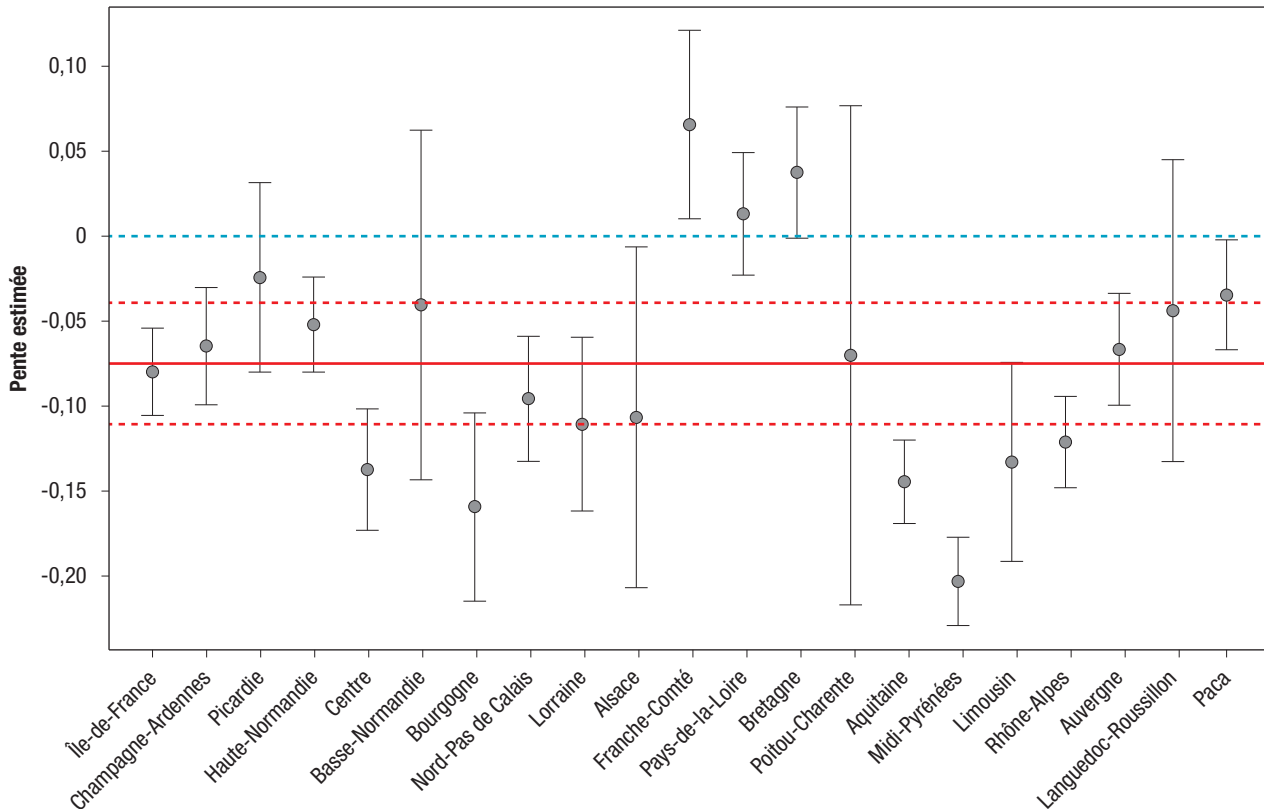
Concernant les tendances spatiales (figure 11), on observait également une hétérogénéité spatiale pour cet indicateur, avec des incidences particulièrement élevées dans trois départements : Hérault, Loire et Var. Des incidences faibles étaient également observées dans les régions ultramarines.

Discussion

Les quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire ont pu être étudiés à l'échelle nationale en France, ce qui, à notre connaissance, n'a été réalisé dans aucun autre pays. En effet, les données sur la qualité du sperme ne sont le plus souvent disponibles que sur de faibles échantillons localisés. L'exploitation que nous avons pu réaliser à partir de la base Fivnat, sur un échantillon de 26 609 hommes proche de la population générale, répartis sur l'ensemble du territoire, avec deux spermogrammes réalisés dans des laboratoires distincts à 6 mois d'intervalle et disponibles pour chaque homme, est à notre connaissance unique. Pour le cancer du testicule, il existe dans certains pays des registres de cancer couvrant la totalité du territoire, notamment dans les pays scandinaves. Pour les malformations urogénitales du garçon, les données

Figure 4

Pentes estimées pour la qualité morphologique des spermatozoïdes (en % de formes morphologiquement normales) pour chaque région de France métropolitaine, 1989-2005



NB : pentes ajustées sur l'âge, avec intervalle de crédibilité (IC) à 95% pour comparer à la pente nationale (trait plein rouge, IC en pointillés rouges) et à la pente zéro (trait pointillé bleu).

à l'échelle nationale sont rares, car les registres de malformations congénitales ne couvrent généralement que des zones limitées du territoire. De plus, les cryptorchidies ne sont pas systématiquement enregistrées.

Estimations nationales et tendances temporelles

Qualité du sperme

Les tendances temporelles montrent un déclin continu de la qualité du sperme en France sur 17 ans depuis 1989, et il est possible que cette baisse ait débuté dans les années 1970 si l'on prend en compte une étude précédente réalisée en région parisienne de 1973 à 1992¹⁶ sur un échantillon de 1 351 donneurs de sperme.

Trois méta-analyses ont montré une détérioration de la qualité du sperme dans les pays développés¹⁷⁻¹⁹. La plus récente¹⁸ confirme une baisse linéaire de la concentration spermatique dans les pays occidentaux (Amérique du Nord, Europe, Australie et Nouvelle-Zélande) entre 1973 et 2011 et la quantifie à 1,4% par an. Il est intéressant de constater que cette baisse est dans le même ordre de grandeur que nos résultats. Il en va de même pour l'estimation de la concentration spermatique moyenne (47,7 spermatozoïdes/ml en 2011), les résultats étant obtenus avec des données et une méthode différentes, ce qui va dans le sens d'une confirmation. En effet,

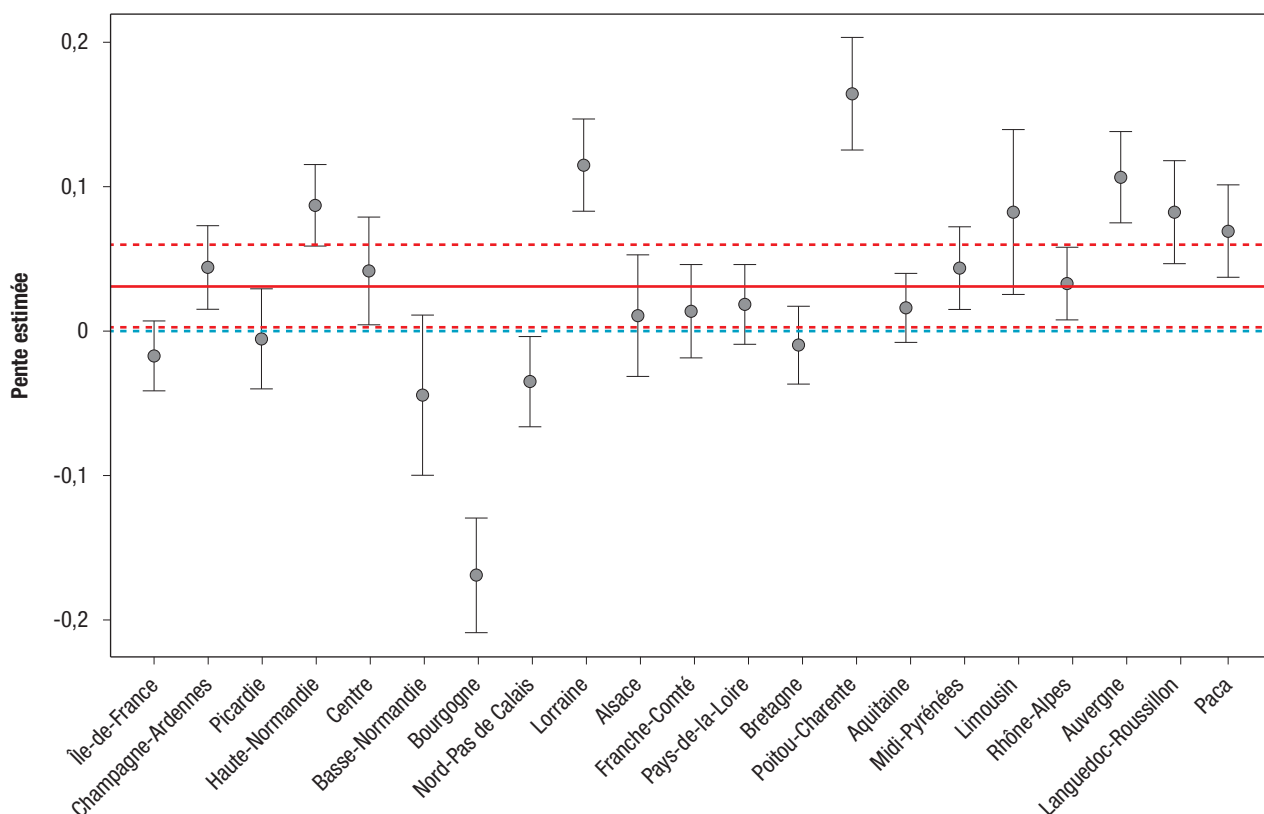
l'étude a porté sur des spermogrammes obtenus « à la source », ce qui n'était pas notre cas à partir de la base Fivnat, car nous n'avons pas directement accès aux spermogrammes mais à des fiches d'AMP où figuraient des données extraites des spermogrammes. Fait préoccupant, cette méta-analyse n'observe aucune atténuation de la baisse dans les années les plus récentes (jusqu'à 2011). Outre les conséquences en termes de fertilité, les auteurs rappellent que la qualité du sperme est un indicateur global de santé publique. En effet aujourd'hui, trois larges études font le lien entre une mauvaise qualité du sperme et une augmentation de la mortalité et de la morbidité chez les hommes, toutes causes confondues²⁰⁻²².

Cancer du testicule

L'augmentation de l'incidence du cancer du testicule dans les populations d'origine nord-européenne depuis plusieurs décennies est un fait connu^{2,23} et encore inexpliqué. En effet le cancer du testicule, qui touche plus fréquemment l'adulte jeune (20-40 ans), est diagnostiqué cliniquement et traité en première intention par la chirurgie au cours d'une hospitalisation. Notre estimation nationale du taux brut d'incidence à partir des données du PMSI est égale à celle réalisée en utilisant comme corrélat l'incidence observée dans les registres généraux de cancer²⁴. Le taux annuel d'évolution de l'incidence

Figure 5

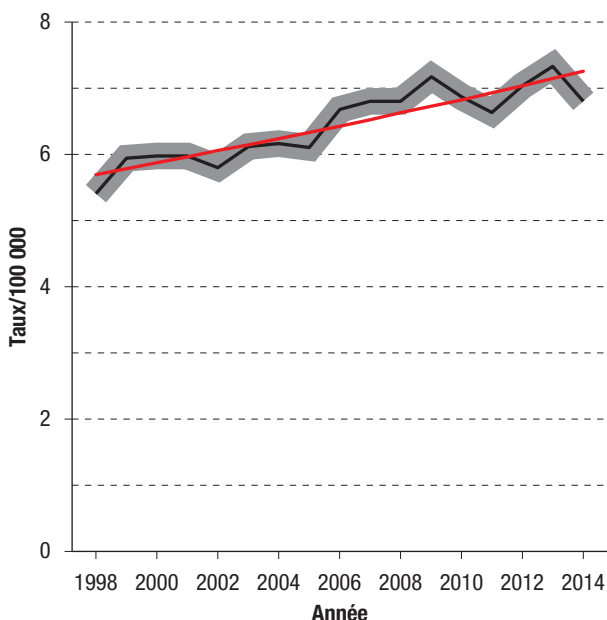
Pentes estimées pour la mobilité spermatique totale pour chaque région de France métropolitaine, 1989-2005



NB : pentes ajustées sur l'âge, avec intervalle de crédibilité (IC) à 95% pour comparer à la pente nationale (trait plein rouge, IC en pointillés rouges) et à la pente zéro (trait pointillé bleu).

Figure 6

Taux brut d'incidence de cancers du testicule traités chirurgicalement, France entière, 1998-2014



observé dans notre étude (1,5%) est comparable à celui estimé à partir des données de registres de cancer (1,6%) entre 2005 et 2012²⁵. Ce taux annuel d'évolution est faible par rapport à l'Espagne (6%) et la Finlande (4%) et comparable à l'Allemagne (1,4%) et à la Suisse (1,7%)²⁶. Par ailleurs, il existe un gradient

européen décroissant nord-sud des taux d'incidence de cancer du testicule² et la France se situe dans la moyenne des pays européens du nord.

Cryptorchidies

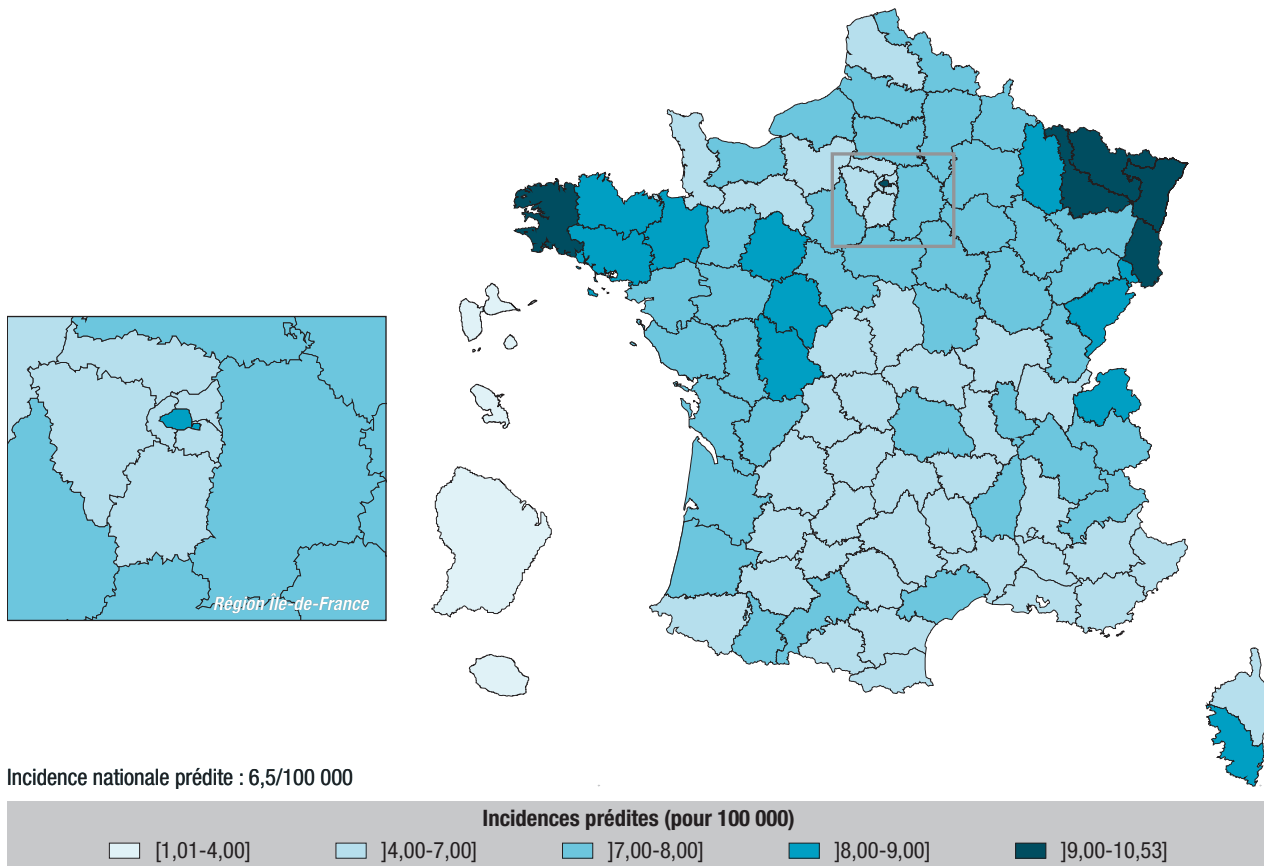
Concernant les cryptorchidies, d'une part, comme indiqué précédemment, peu de données d'incidence sont disponibles et, d'autre part, tout dépend de l'âge pris en compte pour quantifier les cas. Un certain nombre de cryptorchidies présentes à la naissance (cryptorchidies congénitales) se normalisent ensuite, et il existe aussi des cryptorchidies qui apparaissent plus tardivement (cryptorchidies acquises) alors que les testicules étaient en place à la naissance. Comptabiliser les cryptorchidies opérées jusqu'à 6 ans permet de prendre en compte toutes les situations de cryptorchidies non spontanément résolutive. Une étude coréenne²⁷ a utilisé une méthode proche de la nôtre pour estimer l'incidence nationale des cryptorchidies chez les enfants de moins de 5 ans et ses variations sur la période 2000-2005 à partir des données d'assurance maladie. Elle a également montré une augmentation du taux d'incidence qui a plus que triplé durant la période. L'estimation du taux d'incidence en 2005 (1,743/1 000) est comparable au nôtre de 2014. Une augmentation du taux d'incidence des cryptorchidies a également été observée au Royaume Uni et au Danemark³.

Hypospadias

Même si les hypospadias sont pris en compte dans les registres de malformations congénitales, il est très

Figure 7

Taux brut prédit d'incidence de cancer du testicule traité chirurgicalement par département en France entière, 2014



Source : Ign-GeoFLA, 2015 ; PMSI, 2014 ; Santé publique France, 2016.

difficile d'en estimer la prévalence à la naissance. Ce terme de prévalence est utilisé par les registres plutôt que l'incidence, car les enregistrements ne prennent en compte que les malformations des enfants nés vivants (en revanche, dans notre étude, il s'agit bien d'incidence des hypospadias opérés). Dans les registres, les modalités d'enregistrement varient considérablement, et il n'y a pas de procédure standardisée, ce qui biaise les comparaisons et le suivi des tendances, au niveau national comme international²⁸. En Europe, la prévalence des hypospadias estimée à partir des publications des registres de 1910 à 2013 était de 19,9/10 000 naissances vivantes, mais avec une énorme dispersion (1 à 464/10 000) et il n'y a pas de consensus sur la tendance temporelle des hypospadias, considérée par certains comme en augmentation et par d'autres comme stable²⁸. La plus récente étude colligeant les données de 23 registres européens²⁹ conclut à une stabilité sur la période 2001-2010. Si nous comparons nos résultats à ceux de l'étude sud-coréenne précédemment citée pour les cryptorchidies²⁷, qui donne une estimation d'incidence des hypospadias en 2005 de 0,328/1 000 garçons de moins de 5 ans, notre résultat en 2014 est supérieur, mais comparable en ordre de grandeur. L'étude coréenne ne montre pas de tendance temporelle nette.

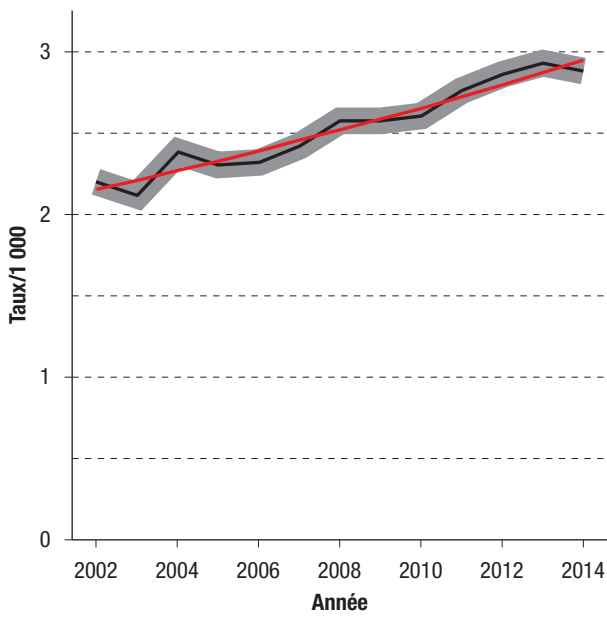
Au total, l'analyse combinée des tendances temporelles des indicateurs du TDS en France brosse un tableau d'altération globale de la santé reproductive masculine, cohérent avec les données existantes dans les pays occidentaux, à modérer en ce qui concerne les hypospadias pour lesquels la tendance temporelle est incertaine. Diverses hypothèses causales peuvent être évoquées, notamment les expositions aux PE, présents de façon croissante et ubiquitaire dans l'environnement et les produits de consommation depuis plusieurs décennies³, et retrouvés notamment chez les femmes enceintes³⁰. D'autres causes sont possibles ou peuvent être intriquées avec les précédentes, comme le tabagisme chez les femmes enceintes qui est un facteur de risque suspecté pour les cryptorchidies³¹ comme pour la qualité du sperme³², des facteurs nutritionnels ou métaboliques, la pollution atmosphérique ou des modifications de mode de vie (sédentarité, stress, chaleur, sommeil) pour la qualité du sperme^{2,33}.

Tendances spatiales

Les résultats spatio-temporels sur la qualité du sperme sont compatibles avec un changement global en termes d'exposition environnementale ou de mode de vie (augmentation de poids, sédentarité, stress) ayant touché l'ensemble de la population

Figure 8

Évolution temporelle prédite du taux brut d'incidence des cas de cryptorchidies traités chirurgicalement chez les garçons de moins de 7 ans, France entière, 2002-2014



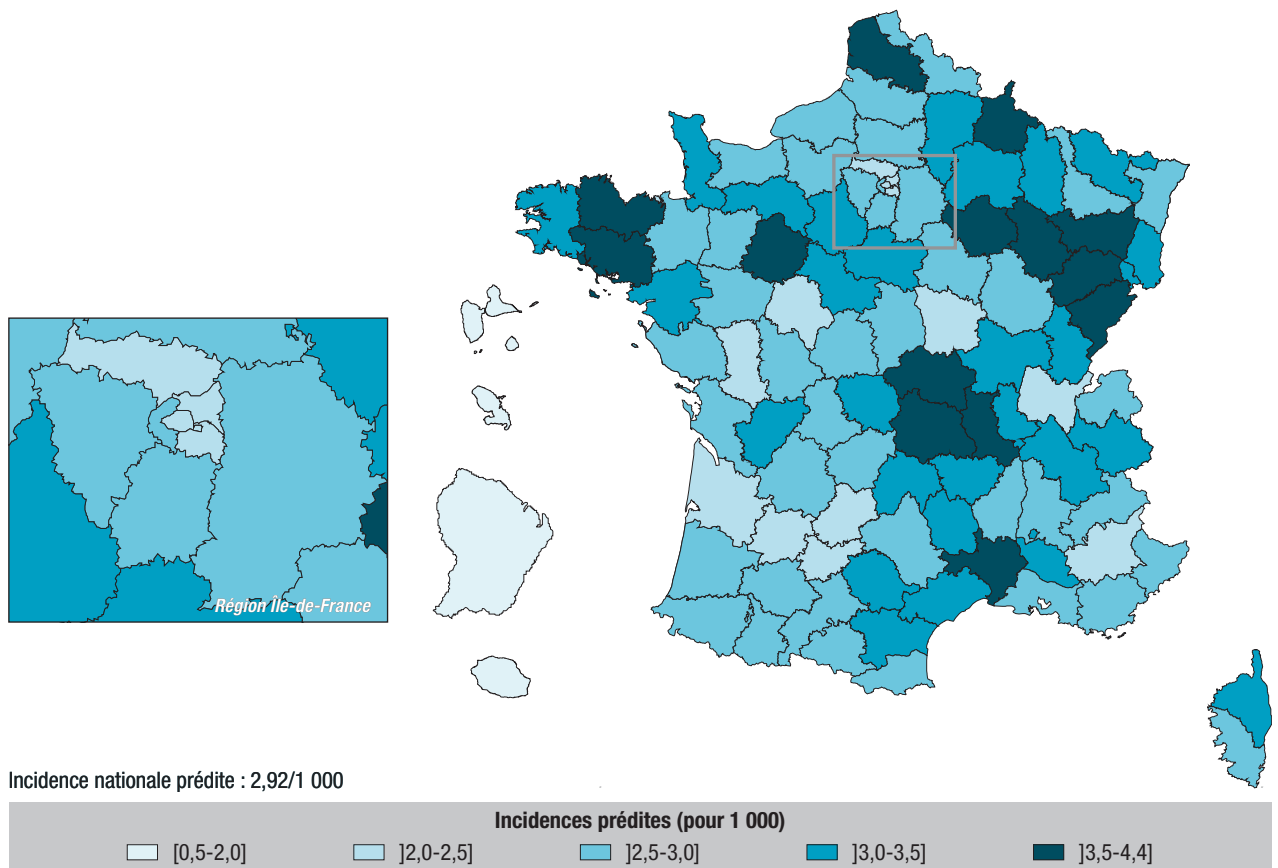
française durant la période d'étude, car pratiquement toutes les régions sont touchées, même si deux régions affichent des variations plus marquées.

À ce stade, les résultats obtenus pour chacun des indicateurs ne montrent pas de convergences spatiales évidentes en métropole. Les régions affichant une détérioration plus marquée de la qualité du sperme sur la période 1989-2005 sont différentes de celles où l'on observe des surincidences de cancer du testicule, de cryptorchidie et d'hypospadias en 2014. Néanmoins, on ne peut exclure des convergences partielles (en région Bretagne essentiellement) entre les tendances spatiales pour les cryptorchidies et le cancer du testicule, ce qui serait cohérent, l'un étant le principal facteur de risque de l'autre.

La faible incidence observée dans les régions ultramarines est convergente entre les indicateurs du cancer du testicule, des cryptorchidies et hypospadias. Malheureusement, la qualité du sperme n'a pas pu être étudiée dans ces régions. Le cancer du testicule, plus fréquent dans les populations d'origine caucasienne que noire-africaine, a une forte composante génétique, ce qui pourrait contribuer à cette faible incidence. Plusieurs gènes prédisposants, souvent liés au développement des testicules, ont été identifiés². Concernant

Figure 9

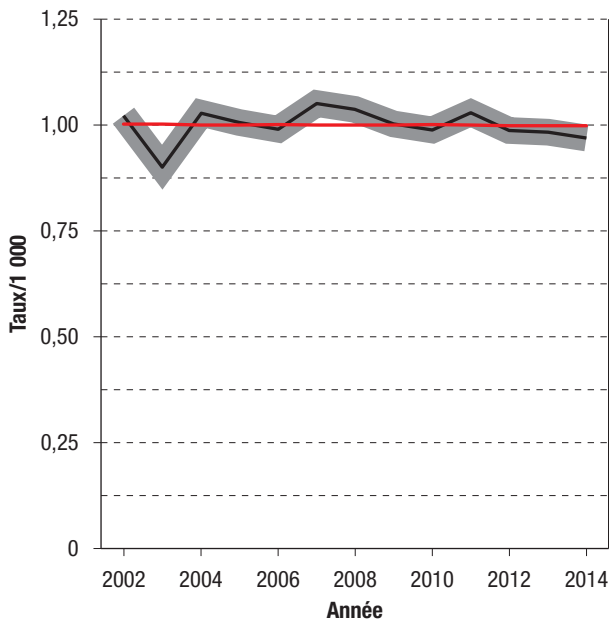
Taux brut prédit d'incidence des cas de cryptorchidies traités chirurgicalement chez les garçons de moins de 7 ans, par département, France entière, 2014



Source : Ign-GeoFLA, 2015 ; PMSI, 2014 ; Santé publique France, 2016.

Figure 10

Évolution du taux brut prédit d'incidence des cas d'hypospadias traités chirurgicalement chez les garçons de moins de 7 ans, France entière, 2002-2014

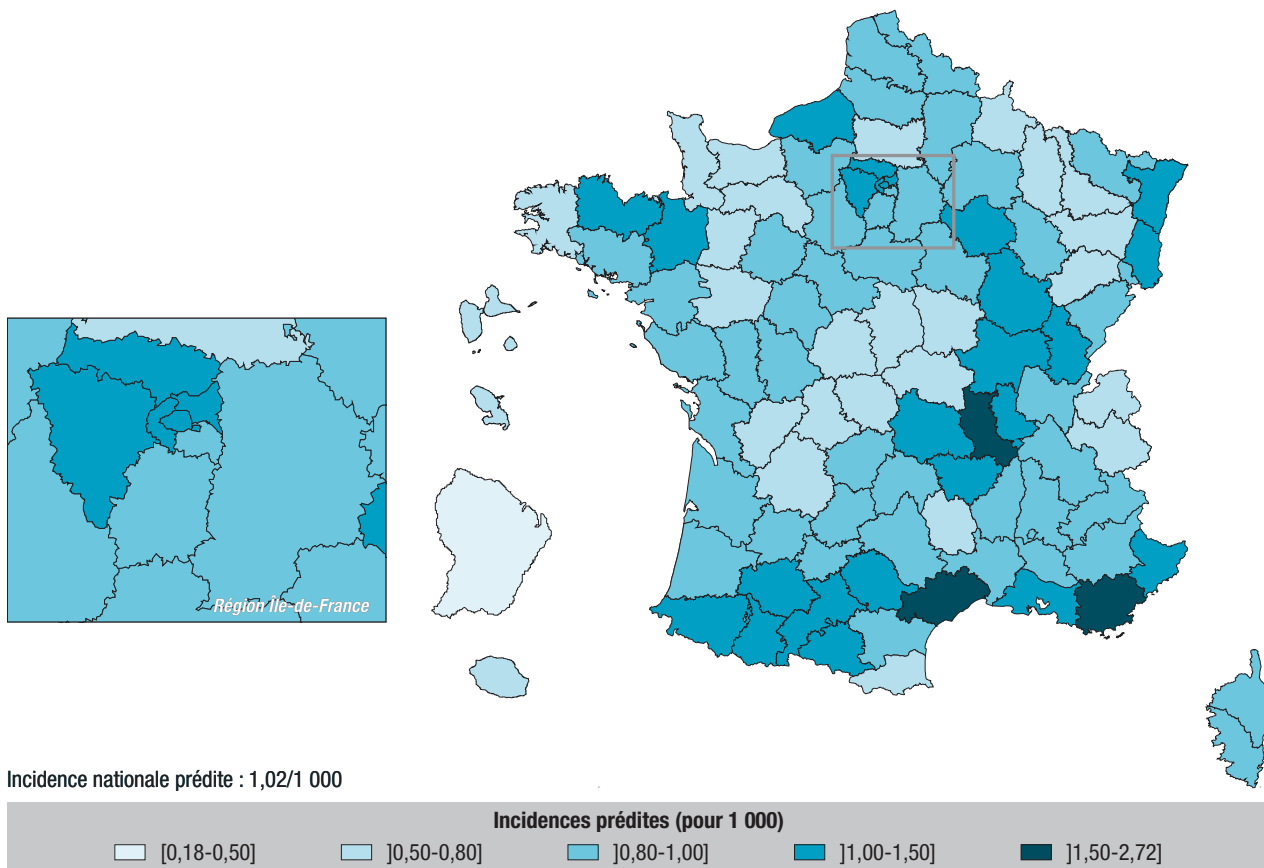


les cryptorchidies et hypospadias, les arguments en faveur de composantes génétiques s'accroissent, avec des pistes diverses³⁴. Toutefois, deux études de cohorte danoises ne retiennent pas d'arguments en faveur d'une origine génétique commune à ces deux malformations³⁵ ni avec le cancer du testicule³⁵.

Les études expérimentales montrent que les cryptorchidies et hypospadias résultent d'une insuffisance d'imprégnation hormonale en androgènes lors du développement fœtal, ce qui pourrait dépendre de perturbations endocriniennes directes (expositions *in utero* à des PE anti-androgènes et estrogènes) ou de mécanismes épigénétiques². Une récente étude prospective française cas-témoins a trouvé des associations entre certaines expositions intra-utérines aux PE et le risque d'hypospadias³⁶. Une autre étude cas-témoins française a apporté des arguments en faveur d'une association entre le risque de cryptorchidie à la naissance et l'exposition fœtale aux PCB³⁷. Concernant les mécanismes épigénétiques, la possibilité d'effets sur plusieurs générations au-delà de celles exposées, par transmission de marques épigénétiques *via* les gamètes, est à envisager. Les tendances de santé reproductive masculine observées aujourd'hui pourraient ainsi refléter les expositions de générations antérieures, par exemple au DDT et aux dioxines³⁸.

Figure 11

Taux brut prédit d'incidence des cas d'hypospadias traités chirurgicalement chez les garçons de moins de 7 ans, par département, France entière, 2014



Source : Ign-GeoFLA, 2015 ; PMSI, 2014 ; Santé publique France, 2016.

Par ailleurs, les résultats spatiaux ne permettent pas d'argumenter un gradient Est-Ouest du TDS, comme cela a été observé dans les pays scandinaves³, ni des corrélations géographiques entre ses différents indicateurs, comme une étude française l'a montré au niveau international³⁹. Toutefois, selon une publication récente des concepteurs du TDS⁵, seule une fraction des cas d'hypospadias (20 à 40%) pourrait s'expliquer par ce syndrome, de même pour la mauvaise qualité du sperme.

Limites

Les résultats en termes de valeurs et de tendances temporelles sur la qualité du sperme sont relativement robustes et en cohérence avec la littérature. Une analyse de sensibilité approfondie utilisant en particulier le deuxième spermogramme a permis de minimiser les biais liés aux pratiques de laboratoire et à la variabilité intra-individuelle, et d'argumenter la robustesse des résultats concernant la concentration, indicateur jugé le plus fiable, et la mobilité spermatique. Pour la qualité morphologique, les résultats sont à prendre avec plus de précaution, notamment du fait d'une amélioration de la précision observateur-dépendante – qui ne suffit pas à expliquer la tendance – et c'est pourquoi la baisse n'a pas été quantifiée⁷.

Pour le cancer du testicule, les résultats sont également robustes, car les pratiques diagnostiques et de prise en charge n'ont pas varié au cours du temps, et ils sont en cohérence avec la littérature.

Pour les cryptorchidies et les hypospadias, la prudence s'impose pour diverses raisons : il n'est pas exclu que des évolutions de pratiques de prise en charge puissent influencer les résultats ; peu de comparaisons sont possibles dans la littérature en termes d'incidence ; nos indicateurs ne reflètent que les cas ayant été traités chirurgicalement.

En termes de tendances spatiales, il faut ajouter à ces limites de possibles différences géographiques de pratique pour cryptorchidies et hypospadias, ce qui ne joue pas en principe pour le cancer du testicule. Pour la qualité du sperme, la localisation des hommes est moins robuste dans quelques régions, ce qui peut impacter un peu les résultats, essentiellement en périphérie d'Île-de-France et, par manque de données, les tendances spatio-temporelles ne sont pas significatives dans certaines régions.

Par ailleurs, du fait de la disponibilité/qualité des données, nous n'avons pas pu étudier les mêmes périodes pour la qualité du sperme (1989-2005) et les autres indicateurs (1998-2014 pour le cancer du testicule, indicateur qui ne nécessitait pas un chaînage des données, et 2002-2014 pour les autres, période où le chaînage était plus fiable). Pour argumenter une origine fœtale du syndrome de dysgénésie testiculaire, il serait préférable de pouvoir analyser les différents indicateurs en fonction de la date et du lieu de naissance des hommes. Malheureusement, les données disponibles ne permettent pas d'obtenir un recoupement suffisant des périodes de naissance.

Pour la qualité du sperme, une grande partie des hommes (âge moyen 35 ans, médian 34 ans) sont nés entre 1954 et 1970 et, pour le cancer du testicule (âge moyen 37 ans, médian 35 ans), entre 1965 et 1977. Il y a un faible recoupement qui pourrait expliquer la convergence partielle entre les deux indicateurs. Pour les cryptorchidies et hypospadias, les naissances s'échelonnent entre 1995 et 2007. Concernant le lieu de naissance, les données n'étaient pas disponibles à partir des sources utilisées.

Conclusion

Les résultats reflètent une altération globale de la santé reproductive masculine en France, cohérente avec la littérature internationale, probablement depuis les années 1970 pour la qualité du sperme. Les tendances observées à cette échelle géographique et de temps semblent plus compatibles avec des changements environnementaux, incluant l'exposition ubiquitaire croissante depuis les années 1950 aux PE³, ou de modes de vie comme l'augmentation du tabagisme chez les mères, qu'avec des variations génétiques de la population française. À ce stade, les résultats ne permettent pas d'argumenter un rôle éventuel d'expositions géographiquement déterminées dans l'association particulière des composantes du TDS, peut-être du fait des limites des données disponibles. Par la suite, des analyses spatio-temporelles à une échelle infra-départementale apporteront peut-être des éléments supplémentaires. ■

Références

- [1] Skakkebaek NE, Rajpert-De ME, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: An increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod.* 2001;16(5):972-8.
- [2] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, *et al.* Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96(1):55-97.
- [3] Bergman A, Heindel JJ, Jobling S, Kidd KA, Zoeller RT. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. Geneva: WHO/UNEP, 2013. 296 p. <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en>
- [4] Akre O, Richiardi L. Does a testicular dysgenesis syndrome exist? *Hum Reprod.* 2009;24(9):2053-60.
- [5] Jørgensen N, Rajpert-De Meyts E, 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.
- [6] Le Moal J, Sharpe RM, Jørgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, *et al.* Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health.* 2016;26(1):76-83.
- [7] Rolland M, Le Moal J, Wagner V, Royère D, De Mouzon J. Decline in semen concentration and morphology in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* 2013;28(2):462-70.
- [8] Le Moal J, Rolland M, Gorla S, Wagner V, De Crouy-Chanel P, Rigou A, *et al.* Semen quality trends in French regions are consistent with a global change in environmental exposure. *Reproduction.* 2014;147(4):567-74.

- [9] Buisson G. Redressements du programme de médicalisation des systèmes d'informations PMSI. Document de travail (Drees). 2005;(80):1-31. <http://drees.solidarites-sante.gouv.fr/etudes-et-statistiques/publications/documents-de-travail/serie-statistiques/article/redressements-du-programme-de-medicalisation-des-systemes-d-informations-pmsi>
- [10] Rambourg M, Pascale L, Lasalle J. Les malformations congénitales du petit garçon en Languedoc-Roussillon. Étude des cryptorchidies et des hypospadias opérés à partir des données du PMSI de 1998 à 2001. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire 2004. 84 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=5832
- [11] Suzan F, Paty AC, Gomes Do Esperito 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. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10471
- [12] Kudjawa Y. 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. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=10472
- [13] Wood SN. *Generalized additive models: An introduction with R* (2nd edition). London: Chapman & Hall, 2017. 476 p.
- [14] Bernardinelli L, Clayton D, Pascutto C, Montomoli C, Ghislandi M, Songini M. Bayesian analysis of space-time variation in disease risk. *Stat Med.* 1995;14(21-22):2433-43.
- [15] Besag J, York J, Mollie A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math.* 1991;43(1):1-20.
- [16] 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.
- [17] Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ.* 1992;305(6854):609-13.
- [18] Levine H, Jørgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, *et al.* Temporal trends in sperm count: A systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update.* 2017;23(6):646-59.
- [19] Swan SH, Elkin EP, Fenster L. Have sperm densities declined? A reanalysis of global trend data. *Environ Health Perspect.* 1997;105(11):1228-32.
- [20] Eisenberg ML, Li S, Behr B, Cullen MR, Galusha D, Lamb DJ, *et al.* Semen quality, infertility and mortality in the USA. *Hum Reprod.* 2014;29(7):1567-74.
- [21] 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.
- [22] Latif T, Kold Jensen T, Mehlsen J, Holmboe SA, Brinth L, Pors K, *et al.* Semen quality as a predictor of subsequent morbidity: A Danish cohort study of 4,712 men with long-term follow-up. *Am J Epidemiol.* 2017;186(8):910-7.
- [23] Joffe M. What has happened to human fertility? *Hum Reprod.* 2010;25(2):295-307.
- [24] Colonna M, Chatignoux E, Remontet L, Mitton N, Belot A, Bossard N, *et al.* Estimations de l'incidence départementale des cancers en France métropolitaine 2008-2010. Étude à partir des données des registres des cancers du réseau Francim et des bases de données médico-administratives. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2015. 50 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=12592
- [25] Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1 : tumeurs solides. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p. http://opac.invs.sante.fr/index.php?lvl=notice_display&id=11619
- [26] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Jemal A, Bray F. International variations and trends in testicular cancer incidence and mortality. *Eur Urol.* 2014;65(6):1095-106.
- [27] Chul Kim S, Kyoung Kwon S, Pyo Hong Y. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias of registry-based data in Korea: A comparison between industrialized areas of petrochemical estates and a non-industrialized area. *Asian J Androl.* 2011;13(5):715-8.
- [28] Springer A, van den Heijkant M, Baumann S. Worldwide prevalence of hypospadias. *J Pediatr Urol.* 2016;12:152e1-e7.
- [29] Bergman JE, Loane M, Vrijheid M, Pierini A, Nijman RJ, Addor MC, *et al.* Epidemiology of hypospadias in Europe: A registry-based study. *World J Urol.* 2015;33(12):2159-67.
- [30] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int.* 2016;97:56-67.
- [31] Zhang L, Wang XH, Zheng XM, Liu TZ, Zhang WB, Zheng H, *et al.* Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015;10(3):e0119006.
- [32] Hart RJ, Doherty DA, Keelan JA, McLachlan R, Skakkebaek NE, Norman RJ, *et al.* Early life events predict adult testicular function: Data derived from the Western Australian (Raine) birth cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(9):3333-44.
- [33] Jensen TK, Andersson AM, Skakkebaek NE, Joensen UN, Blomberg Jensen M, Lassen TH, *et al.* Association of sleep disturbances with reduced semen quality: A cross-sectional study among 953 healthy young Danish men. *Am J Epidemiol.* 2013;177(10):1027-37.
- [34] Xing JS, Bai ZM. Is testicular dysgenesis syndrome a genetic, endocrine, or environmental disease, or an unexplained reproductive disorder? *Life Sci.* 2018;194:120-9.
- [35] Schnack TH, Poulsen G, Myrup C, Wohlfahrt J, Melbye M. Familial coaggregation of cryptorchidism and hypospadias. *Epidemiology.* 2010;21(1):109-13.
- [36] Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, *et al.* Is hypospadias associated with prenatal exposure to endocrine disruptors? A French collaborative controlled study of a cohort of 300 consecutive children without genetic defect. *Eur Urol.* 2015;68(6):1023-30.
- [37] Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, *et al.* Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, as assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod.* 2008;23(8):1708-18.
- [38] Skinner MK. A new kind of inheritance. *Sci Am.* 2014;311(2):44-51.
- [39] Serrano T, Chevrier C, Multigner L, Cordier S, Jegou B. International geographic correlation study of the prevalence of disorders of male reproductive health. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1974-86.

Citer cet article

Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Gorla S, Rolland M, Wagner V, *et al.* Analyse combinée des quatre indicateurs du syndrome de dysgénésie testiculaire en France, dans le contexte de l'exposition aux perturbateurs endocriniens : cryptorchidies, hypospadias, cancer du testicule et qualité du sperme. *Bull Epidemiol Hebd.* 2018;(22-23):452-63. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_1.html

L'INCIDENCE DE LA PUBERTÉ PRÉCOCE CENTRALE IDIOPATHIQUE EN FRANCE RÉVÈLE UNE HÉTÉROGÉNÉITÉ GÉOGRAPHIQUE IMPORTANTE*

// THE INCIDENCE OF IDIOPATHIC CENTRAL PRECOCIOUS PUBERTY IN FRANCE INDICATES A MARKED GEOGRAPHIC PATTERN

Annabel Rigou^{1#}, Joëlle Le Moal^{1#} (joelle.lemoal@santepubliquefrance.fr), Alain Le Tertre¹, Perrine De Crouy-Chanel¹, Juliane Léger², Jean-Claude Carel²

¹ Santé Publique France, Saint-Maurice, France

² Hôpital Robert Debré et Université Paris 7-Diderot, Paris, France

Contributions égales.

* Adapté de : Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Leger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: A nationwide study in France. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):33-41.

Soumis le 21.09.2017 // Date of submission: 09.21.2017

Résumé // Abstract

Introduction – La puberté précoce est suspectée d'être favorisée par une exposition aux perturbateurs endocriniens (PE) et son incidence a été retenue, par un panel de scientifiques au niveau international, comme étant un indicateur-clé à surveiller. Elle se manifeste par des signes de puberté avant l'âge de huit ans chez les filles et de neuf ans chez les garçons. Les filles sont 10 fois plus souvent atteintes que les garçons. La forme la plus fréquente est la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI) et son traitement est spécifique, par agonistes de la GnRH. L'objectif était d'estimer, pour la première fois, l'incidence de la PPCI en France métropolitaine et d'en analyser les tendances géographiques.

Méthodes – Un indicateur reflétant les cas incidents d'enfants traités par agonistes de la GnRH a été construit à partir des données du Sniiram pour la période 2011-2013. Quatre modèles spatiaux prédictifs ont été testés pour analyser les tendances spatiales et estimer les taux d'incidence.

Résultats – Le taux d'incidence national était de 2,68 [IC95%: 2,55-2,81] pour 10 000 filles (1 173 nouveaux cas/an) et de 0,24 [0,21-0,27] pour 10 000 garçons (117 nouveaux cas/an). Chez les filles et chez les garçons, on observe une hétérogénéité spatiale structurée (écarts d'incidence de 1 à 12 chez les filles), géographiquement concordante, avec des surincidences marquées en Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes.

Conclusions – Les estimations d'incidence de la PPCI en France sont comparables à celles d'autres études à l'étranger. L'hétérogénéité spatiale observée suggère qu'il existe des facteurs de risque environnementaux qui justifient des investigations plus poussées.

Introduction – Endocrine disruptors (EDs) exposure is suspected to promote precocious puberty (PP) and an international panel of experts highlighted PP incidence as a core reproductive outcome for monitoring in the context of ED exposure. This disease is defined by the occurrence of pubertal development before the age of eight years in girls and nine years in boys. It is ten times more frequent in girls than in boys. The most frequent subtype is idiopathic central precocious puberty (ICPP), specifically treated with GnRH agonists. Our aim was to estimate for the first time ICPP incidence in France and to analyze its spatial trends.

Methods – We analyzed an indicator reflecting incident child cases treated with GnRH agonists, recorded in the national insurance database (SNIIRAM) between 2011 and 2013 in mainland France. We tested four predictive spatial models to analyze spatial trends and estimate incidence rates.

Results – The national annual incidence was 2.68 [95%CI: 2.55-2.81] per 10,000 girls (1 173 new cases annually) and 0.24 [95%CI: 0.21-0.27] per 10,000 boys (117 new cases annually). Incidence rates in girls and boys conformed to a pure spatial heterogeneity model, geographically consistent, with incidence peaks in the Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes regions.

Conclusion – Estimated of ICPP incidence rates in France are comparable to the data reported in studies abroad. The spatial heterogeneity suggests environmental risk factors and justifies further investigations.

Mots-clés : Puberté précoce, Perturbateurs endocriniens, Pesticides, Surveillance épidémiologique
// **Keywords** : Precocious puberty, Endocrine disruptors, Pesticides, Surveillance

Introduction

La puberté précoce (PP) pathologique se manifeste par des signes de puberté avant l'âge de huit ans chez les filles et de neuf ans chez les garçons. Elle se traduit chez les filles par le développement des seins et des caractères sexuels secondaires puis par la survenue des règles et, chez les garçons, par l'augmentation du volume des testicules puis par la survenue de la mue vocale et le développement de la pilosité pubienne. La puberté précoce entraîne une accélération de la vitesse de croissance et une accélération de la maturation osseuse, avec risque de soudure prématurée des cartilages de croissance et réduction de la taille à l'âge adulte. Elle expose aussi à une augmentation du risque de troubles psychologiques, et des études épidémiologiques ont mis en évidence une augmentation du risque de cancers des organes reproductifs et de maladies cardiovasculaires¹.

Les filles sont 10 fois plus souvent atteintes que les garçons². Il existe très peu de données épidémiologiques au niveau international sur cette maladie, dont on suspecte l'augmentation d'incidence. Une telle augmentation a été observée par exemple en Corée du Sud³.

La PP peut être d'origine centrale (figure 1), par activation prématurée de l'axe hypothalamo-pituitaire due à une affection cérébrale (tumeur, irradiation, traumatisme), ou périphérique, liée à des mutations génétiques rares, des tumeurs ovariennes ou surrénaliennes ou une hyperplasie congénitale des surrénales². La forme la plus fréquente de PP est la puberté précoce centrale idiopathique (PPCI), c'est-à-dire d'origine centrale, sans cause identifiée. Elle représente plus de 90% des cas chez les filles² et son traitement spécifique par agonistes de la GnRH permet d'interrompre la puberté jusqu'à l'âge normal. Chez les garçons, les PP périphériques sont plus fréquentes que chez les filles, mais les données épidémiologiques sont encore plus rares.

Les facteurs de risque connus de la PP sont le surpoids, un contexte d'adoption internationale

et des mutations génétiques spécifiques¹. La PP est suspectée d'être favorisée par une exposition précoce aux PE et son incidence a été retenue, par un panel de scientifiques au niveau international⁴, comme étant un indicateur-clé à surveiller.

L'objectif de cette étude était d'estimer pour la première fois l'incidence de la PPCI en France et d'en analyser les tendances géographiques.

Méthodes

Données

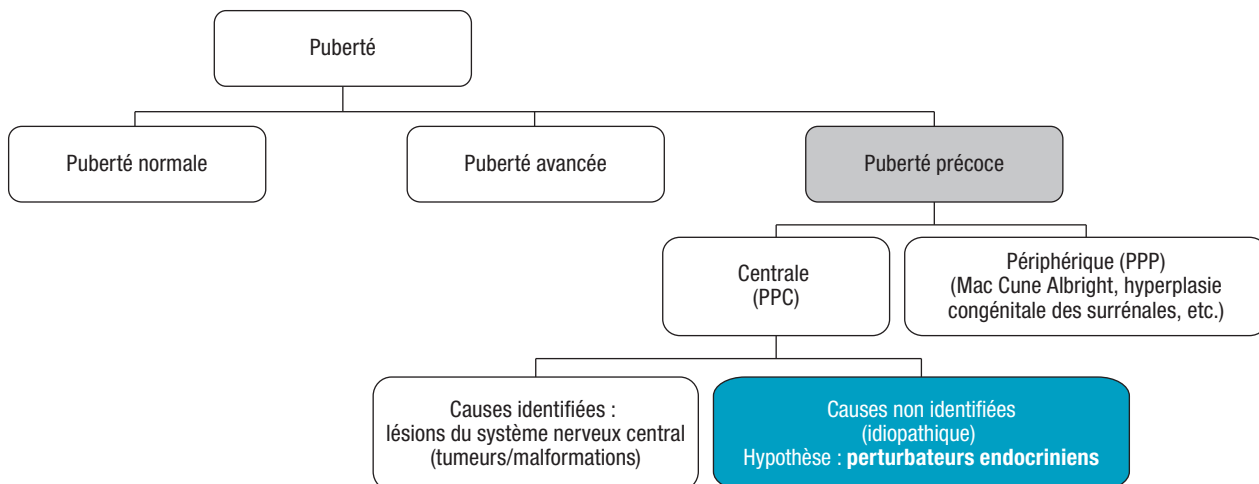
Les données sont issues du Système national d'information inter-régimes de l'Assurance maladie (Sniiram) et plus particulièrement du DCIR (Datamart des consommations inter-régime). Le DCIR couvre l'ensemble des données de remboursements de soins d'environ 98% de la population française, tous régimes confondus⁵. Il permet de repérer les délivrances des médicaments remboursés, identifiés par leurs dates et leurs classifications ATC (anatomique, thérapeutique et chimique). L'âge, le sexe, le département et la commune de résidence sont également disponibles pour chaque bénéficiaire. L'appariement avec les données d'hospitalisation du Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) permet de récupérer des informations médicales codées selon la CIM-10 (Classification internationale des maladies – 10^e révision)⁵. L'accès aux données du Sniiram a été autorisé par l'Institut des données de santé et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés.

Indicateur de la PPCI

Un indicateur^{6,7} a été construit pour refléter les cas incidents d'enfants traités pour une puberté précoce centrale, à partir de la première délivrance d'agoniste de la GnRH remboursée, chez les filles âgées de moins de 9 ans et les garçons de moins de 10 ans, soit un an de plus que l'âge limite de la PP, en prenant en compte un délai possible d'un an –au plus– entre

Figure 1

Classification et causes de la puberté précoce



le début des signes de PP et la mise en place du traitement. Un cas était considéré comme incident l'année n s'il n'avait pas eu de délivrance d'agoniste de la GnRH l'année n-1. Les cas dont l'appariement avec les données du PMSI a identifié un séjour hospitalier avec un code CIM-10 relatif à des lésions du système nerveux central ou périphérique² ont été exclus, ainsi que les cas traités par hydrocortisone pour une cause périphérique (hyperplasie congénitale des surrénales). Le chaînage a été réalisé selon les règles de l'art préconisées par la CnamTS, et les traitements ont été supervisés par un référent de Santé publique France extérieur à l'étude. Les limites techniques potentielles ont été examinées⁶, par exemple les doublons possibles pour un enfant assuré à la fois par son père et sa mère, et elles ont été estimées négligeables sur l'ensemble des cas. L'indicateur de PPCI ainsi construit a été analysé sur la période 2011-2013 chez les enfants résidant en France métropolitaine.

Analyse des données

Les données ont été décrites selon le sexe et le groupe d'âge sur l'ensemble de la période, en considérant trois groupes d'âge : [0-7],]7-8],]8-9] ans pour les filles et [0-8],]8-9],]9-10] ans pour les garçons. L'âge était défini au moment de la première délivrance d'agoniste de la GnRH.

Une analyse spatiale de l'incidence des PPCI a été réalisée à l'échelle départementale (département de résidence des cas) sur l'ensemble de la période 2011-2013. Trois analyses ont été menées : tous âges chez les filles, tous âges chez les garçons, et par groupe d'âge chez les filles. Quatre modèles spatiaux prédictifs ont été testés⁸ pour analyser les tendances spatiales et estimer les taux d'incidence : (1) une simple moyenne basée sur une hypothèse d'homogénéité sur l'ensemble du territoire ; (2) une hétérogénéité non structurée ; (3) une hétérogénéité structurée purement spatiale ; (4) un modèle combinant les deux modèles précédents. Le DIC (critère d'information de déviance) a été utilisé pour sélectionner le modèle qui correspond le mieux aux données.

Les incidences nationale et départementale (rapport du nombre de cas sur la population de référence) ont été prédites (intervalles de crédibilité (IC) à 95%), avec le meilleur modèle selon le DIC et en utilisant le nombre de personnes-années (population

moyenne annuelle) de l'Insee. Les résultats obtenus avec le modèle ont été intégrés au logiciel ArcGIS version 10.0 (ESRI®), pour être cartographiés.

Entretiens semi-directifs

Afin d'identifier d'éventuelles différences géographiques dans les pratiques de prise en charge de la PP, des entretiens semi-directifs ont été réalisés en mars 2016 auprès de cinq équipes hospitalières de pédiatres-endocrinologues. Ces équipes ont été sélectionnées sur des critères uniquement géographiques, dans des zones d'incidence variée (faible, moyenne ou forte incidence) et dans différentes zones de la France métropolitaine, pour couvrir diverses parties du territoire. Chaque entretien, d'une durée de deux heures, a été mené au moyen d'un guide standardisé développé avec l'aide d'un anthropologue-sociologue. Les entretiens abordaient toutes les étapes de la prise en charge : recrutement des patients, pratiques diagnostiques et thérapeutiques et les facteurs qui les déterminent dans chacune des régions concernées. Les contenus recueillis ont permis de discuter les résultats.

Résultats

Description des cas

Nous avons identifié 3 519 filles et 352 garçons avec une PPCI traitée sur la période 2011-2013 en France métropolitaine, ce qui correspond à 1 173 nouveaux cas par an chez les filles et 117 chez les garçons. Les cas de PPCI étaient 10 fois plus fréquents chez les filles que chez les garçons. Dans les deux sexes, le groupe d'âge le plus jeune représentait environ 16% des cas (tableau). Le nombre de cas augmentait avec l'âge dans les deux sexes (figure 2).

Taux d'incidence annuelle estimés

Le taux national d'incidence de PPCI chez les filles âgées de 0 à 9 ans, modélisé et moyenné sur trois années (2011-2013) pour la France métropolitaine, était estimé à 2,68/10 000 filles [IC95%: 2,55-2,81]. Les taux d'incidence pour 10 000 filles augmentaient avec l'âge : 0,62 [0,57-0,69] chez les]0-7] ans ; 9,56 [8,84-10,26] chez les]7-8] ans ; 11,7 [10,89-12,57] chez les]8-9] ans.

Chez les garçons âgés de 0 à 10 ans, le taux d'incidence était de 0,24/10 000 garçons [0,21-0,27].

Tableau

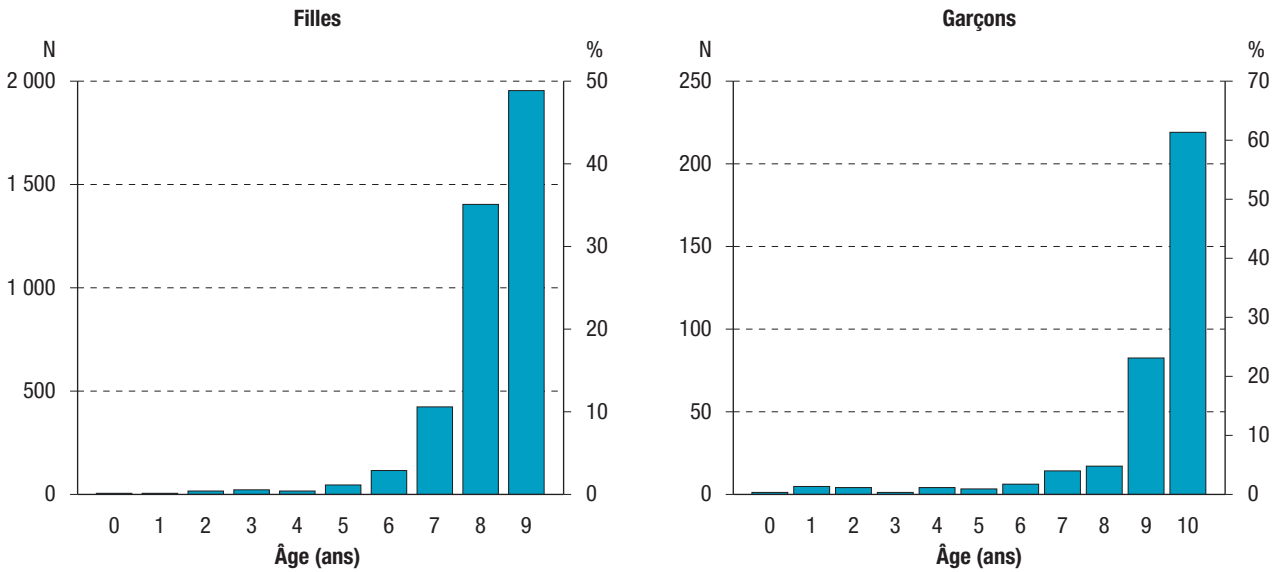
Description des nouveaux cas de puberté précoce centrale idiopathique traités selon le sexe et le groupe d'âge au moment de la première délivrance d'agoniste de la GnRH, France métropolitaine, 2011-2013

Garçons		N=352	9,1%	Filles		N=3 519	90,9%
Âge	0-8 ans	55	15,6%	Âge	0-7 ans	565	16,1%
	9 ans	81	23,0%		8 ans	1 235	35,1%
	10 ans	216	61,4%		9 ans	1 719	48,9%
Âge moyen (années)		9,11		Âge moyen (années)		8,21	

Source : Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Leger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: A nationwide study in France. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):33-41.

Figure 2

Nombre de nouveaux cas de puberté précoce centrale idiopathique traités selon l'âge au moment de la première délivrance d'agoniste de la GnRH, chez les filles et les garçons, France métropolitaine, 2011-2013



Source : Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Leger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: A nationwide study in France. *Eur J Endocrinol.* 2018;178(1):33-41.

Le faible nombre de cas chez les garçons n'a pas permis d'appliquer le modèle par groupe d'âge.

Analyse spatiale

Pour les trois analyses spatiales, le meilleur modèle identifié par le DIC était une hétérogénéité géographique structurée ou « pure ». Le motif géographique était identique dans les deux sexes, et cohérent chez les filles dans les différentes tranches d'âge, avec des excès d'incidence dans les zones Midi-Pyrénées et Rhône-Alpes (figure 3). Les écarts d'incidence étaient particulièrement marqués dans les deux sexes : de 0,96 à 12,39 (filles) et de 0,117 à 1,72 (garçons) pour 10 000. Les écarts étaient croissants en fonction des tranches d'âge chez les filles (figure 4).

Discussion

Cette étude a estimé, pour la première fois en France, l'incidence annuelle de la PPCI pour la période 2011-2013 et ses tendances géographiques en France métropolitaine. Elle repose sur un indicateur spécifique de la PPCI, construit à partir de données de délivrance de médicaments exhaustives et couvrant l'ensemble du territoire^{6,7}. La force de cette étude est l'utilisation d'une modélisation spatiale à l'échelle départementale, qui a permis d'observer une hétérogénéité géographique structurée. Elle se traduit par un motif géographique, similaire chez les filles et les garçons, ce qui suggère des facteurs de risque communs dans les deux sexes.

Taux d'incidence national

Le taux d'incidence national chez les filles de notre étude (2,68/10 000) est dans la fourchette de celui

obtenu par simple extrapolation aux États-Unis, de 1/5 000 à 1/10 000⁹. Au niveau mondial, seulement trois études ont estimé l'incidence de la PPCI au moyen de données nationales^{3,10,11}. Nos résultats sont proches de ceux d'une étude danoise¹⁰, qui a utilisé les données de registres nationaux, avec les mêmes critères d'inclusion pour l'âge sur la période 1993-2001. Le sexe ratio filles/garçons était de 15. Une autre étude, menée en Espagne¹¹ à partir des données de 34 services d'endocrinologie pédiatrique, a estimé l'incidence annuelle de la PP centrale, les deux sexes confondus, entre 0,002 et 0,107/10 000 pour la période 2008-2009, ce qui est très inférieur à nos résultats. L'exhaustivité des données n'était pas assurée puisque la participation reposait sur le volontariat. De plus, les critères d'inclusion pour l'âge étaient inférieurs d'un an aux nôtres, ce qui peut expliquer en partie cette différence car 49% des cas féminins étaient dans la dernière tranche d'âge dans notre étude. La troisième étude, sud-coréenne³, a utilisé comme la nôtre les données de délivrance de médicaments du système d'assurance maladie pour estimer le taux annuel d'incidence nationale de la PP centrale, sur la période 2004-2010. Ce taux augmentait chez les filles de 0,33 à 5,04/10 000, et chez les garçons de 0,03 à 0,12/10 000 sur la période. En 2010 les résultats sont du même ordre de grandeur que les nôtres, les différences pouvant au moins en partie s'expliquer dans l'étude sud-coréenne par des critères d'âges plus restrictifs et le fait que les causes connues de PPC n'ont pas été exclues.

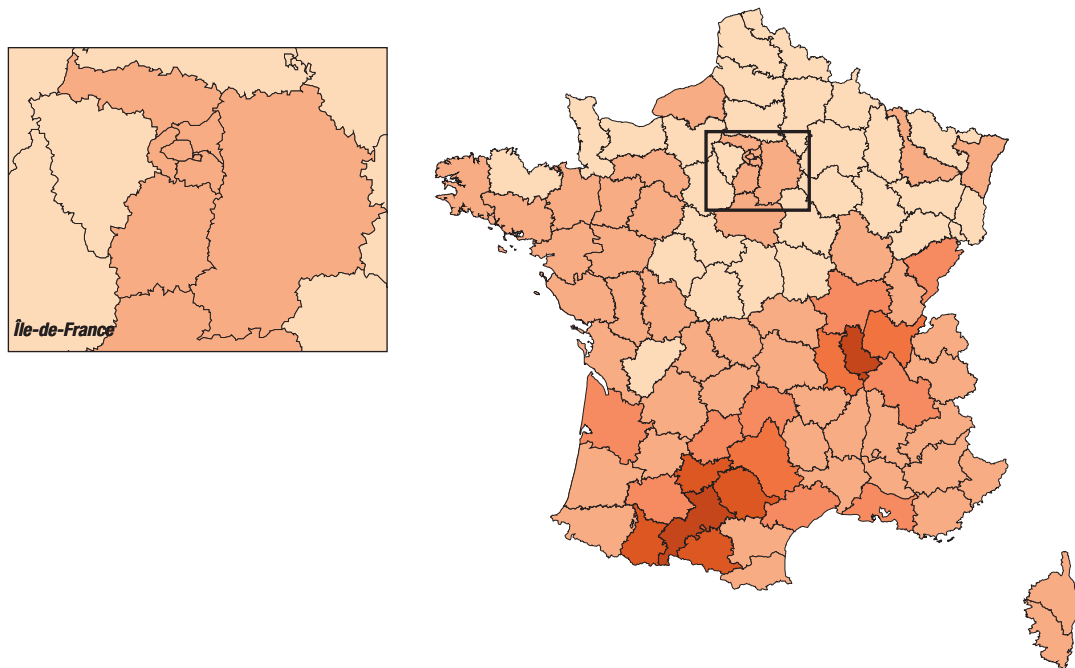
Tendances spatiales

En ce qui concerne l'interprétation des tendances géographiques, plusieurs hypothèses peuvent être discutées. Tout d'abord, il est à noter que la région

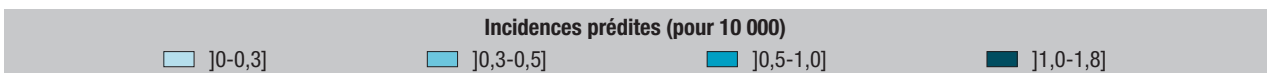
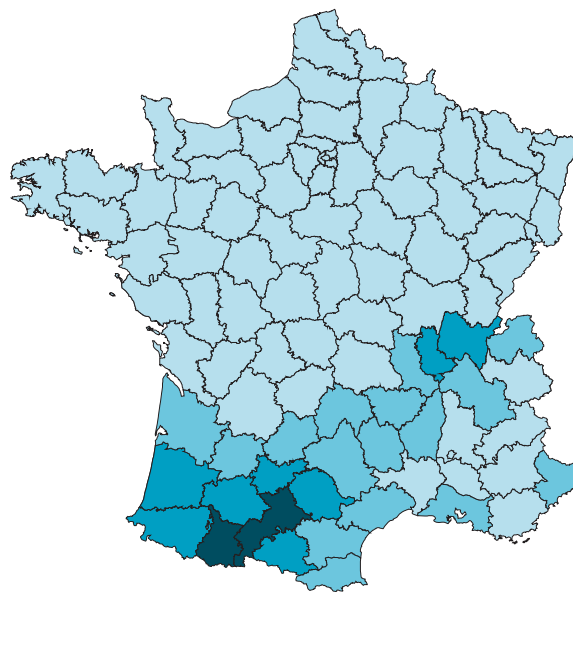
Figure 3

Taux prédits d'incidence de puberté précoce centrale idiopathique dans les départements français chez les filles âgées de moins de 9 ans (3a) et les garçons de moins de 10 ans (3b) à la première délivrance d'agonistes de la GnRH, à partir des données de remboursement 2011-2013

3a : Filles, moins de 9 ans



3b : Garçons, moins de 10 ans



Source : Sniiram, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

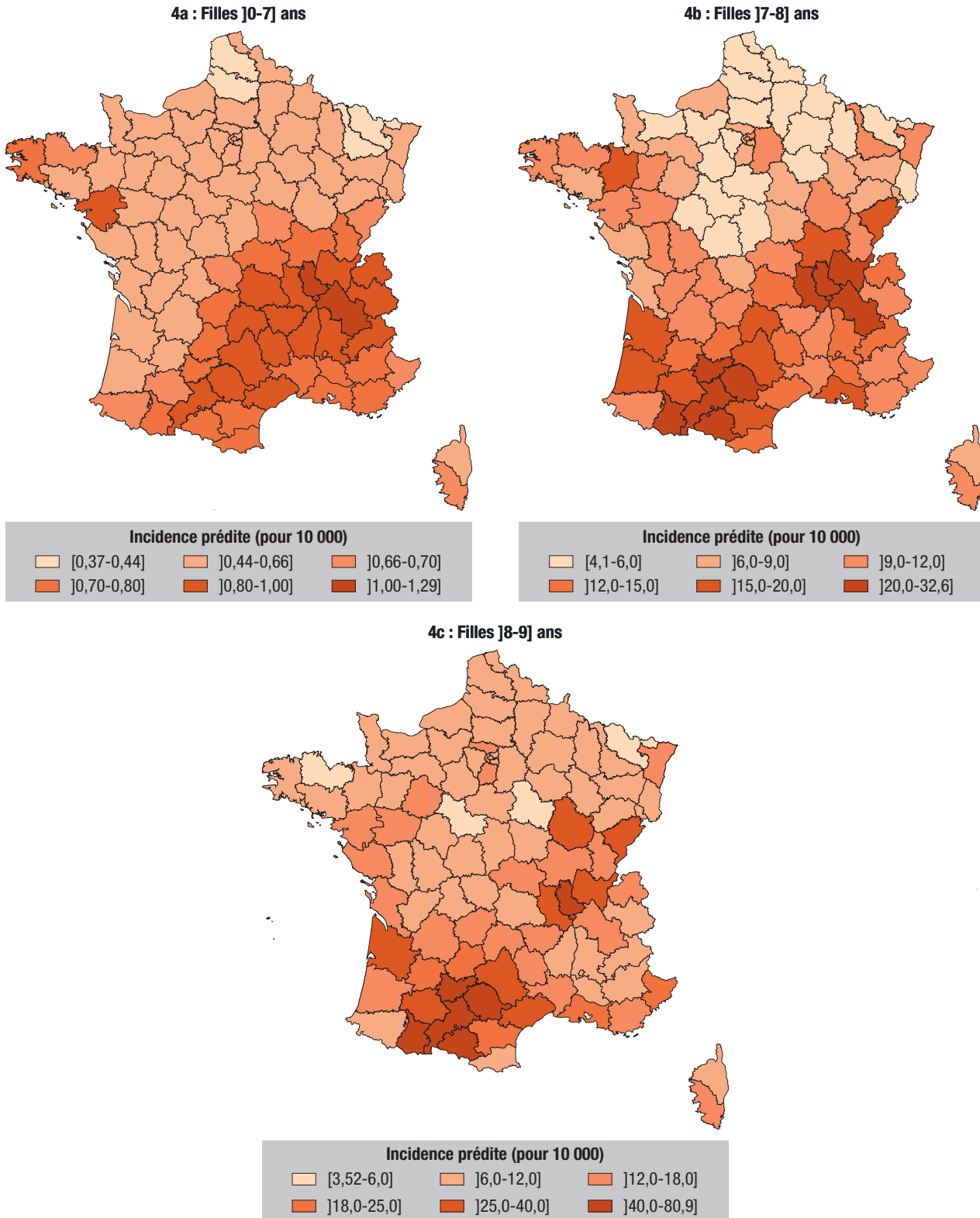
Île-de France, la plus peuplée du territoire et qui concentre aussi d'importantes ressources hospitalières, présente une incidence faible/moyenne pour la PPCI, ce qui n'oriente pas vers une hypothèse

liée aux pratiques médicales, qui seront discutées dans les limites.

La puberté précoce peut être liée à des facteurs génétiques spécifiques², et des facteurs ethniques/

Figure 4

Taux prédits d'incidence de puberté précoce centrale idiopathique dans les départements français chez les filles de différentes tranches d'âge à la première délivrance d'agonistes de la GnRH , 2011-2013



Source : Sniiram, DCIR, 2011-2013 ; Santé publique France, 2017.

Source : Le Moal J, Rigou A, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Leger J, Carel JC. Marked geographic patterns in the incidence of idiopathic central precocious puberty: A nationwide study in France. Eur J Endocrinol. 2018;178(1):33-41.

populationnels pourraient aussi jouer un rôle. En effet, un gradient Nord-Sud a été observé en Europe pour l'âge des règles et l'âge de développement des seins¹² et il y a eu une forte immigration espagnole en zone Midi-Pyrénées¹³. Même si

l'incidence de la PPC en Espagne ne paraît pas élevée¹¹, ce facteur mériterait d'être exploré. La zone Rhône-Alpes a également une forte population d'immigrants d'origines diverses, bien qu'en moindre proportion qu'en Île-de-France¹³.

Les résultats pourraient en partie refléter, à l'échelle nationale, ce gradient Nord-Sud, lequel pourrait aussi être en relation avec des causes environnementales. Une étude française a récemment suggéré que l'exposition à la lumière dans l'enfance influencerait la maturation sexuelle chez les femmes¹⁴. Ce facteur n'a pas été étudié chez les garçons. Toutefois, le motif géographique de la PPCI est discordant dans le sud-est de la France et il est peu probable que ce facteur seul puisse expliquer les importants écarts d'incidence observés.

Les autres facteurs de risque connus pour la PP sont le surpoids et l'adoption internationale^{2,15}. Les zones à forte incidence de PPCI ne sont pas connues pour être à forte incidence de surpoids¹⁶. Il n'a pas été possible dans cette étude d'analyser le contexte d'adoption.

L'hétérogénéité spatiale structurée suggère une distribution géographique particulière des facteurs de risques, compatible avec des facteurs environnementaux présents sur des surfaces étendues. Le rôle d'une exposition environnementale à des substances potentiellement perturbatrices endocriniennes et pouvant être d'origine anthropique est à prendre en considération, sans exclure des facteurs environnementaux non encore identifiés. En effet, la zone Midi-Pyrénées est riche en cultures variées (vignes, fruits, légumes, céréales) et élevage. Elle détient la première place en France en termes de nombre d'exploitations agricoles, avec une proportion élevée de petites propriétés, et la deuxième en termes de surface agricole utile¹⁷. La zone Rhône-Alpes, densément peuplée comme la précédente, présente un profil similaire du point de vue agricole : considérée comme « le verger de la France »¹⁸, elle est aussi industrielle avec le « couloir de la chimie ». Mais l'hypothèse des liens entre pression agricole ou industrielle et incidence de pathologies n'est pas simple à démontrer. On peut aussi remarquer que d'autres zones riches en cultures permanentes (vignes, arboriculture), comme les zones Aquitaine, Provence-Alpes-Côte-d'Azur ou Languedoc-Roussillon, ne présentent pas de surincidence marquée en PPCI.

Limites

L'indicateur d'incidence utilisé reposant sur la première délivrance d'agoniste de la GnRH, il ne prend pas en compte les PPCI non diagnostiquées ou non traitées. Inversement, certaines filles traitées, incluses dans la tranche d'âge [8-9] ans, peuvent avoir eu les premiers signes de puberté dans leur 8^e année : il peut donc s'agir de pubertés avancées et non de pubertés précoces, de même pour certains garçons de la tranche d'âge [9-10] ans. Cependant, le délai maximal que nous avons considéré, d'un an entre le début des signes de puberté et la première délivrance d'agoniste de la GnRH, prend aussi en compte les diagnostics retardés, particulièrement fréquents chez les garçons.

Les entretiens cliniques ont établi que le consensus sur la prise en charge de la PP¹⁹ était globalement

suivi de façon homogène en France chez les garçons et les filles de moins de 7 ans. Cependant, chez les filles dans les tranches d'âge [7-8] ans et [8-9] ans, quelques différences de prise en charge qui ont pu jouer un rôle en surévaluant ou sous-évaluant l'incidence ont été identifiées : différences relatives au circuit de recrutement des patients ou de surveillance avant traitement. Toutefois, il est difficile de cerner si ces différences sont la cause ou la conséquence (adaptation des équipes) d'un nombre particulièrement important/faible de cas. De plus, dans une des zones à forte incidence, une équipe utilisait, pour le diagnostic de la PP centrale, le dosage des hormones à partir des urines des 24h – au lieu du test de stimulation LH-RH préconisé – ceci pouvant conduire à traiter jusqu'à 10% de cas en plus²⁰, ce qui est peu par rapport aux écarts d'incidence observés.

En conclusion, les tendances spatiales sont donc particulièrement robustes pour les garçons et les filles avant 7 ans. Le motif géographique marqué est concordant dans les différentes tranches d'âge chez les filles et chez les garçons. L'hétérogénéité spatiale observée suggère qu'il existe des facteurs de risque environnementaux qui justifient des investigations plus poussées afin de recenser ces différents facteurs. ■

Déclaration d'intérêt

Jean-Claude Carel a reçu une subvention de recherche d'Ipsen et un financement de Sandoz pour un déplacement professionnel.

Références

- [1] Latronico AC, Brito VN, Carel JC. Causes, diagnosis, and treatment of central precocious puberty. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(3):265-74.
- [2] Carel JC, Leger J. Clinical practice. Precocious puberty. *N Engl J Med.* 2008;358(22):2366-77.
- [3] Kim SH, Huh K, Won S, Lee KW, Park MJ. A significant increase in the incidence of central precocious puberty among Korean girls from 2004 to 2010. *PLoS One.* 2015;10(11):e0141844.
- [4] Le Moal J, Sharpe RM, Jørgensen N, Levine H, Jurewicz J, Mendiola J, et al. Toward a multi-country monitoring system of reproductive health in the context of endocrine disrupting chemical exposure. *Eur J Public Health.* 2016;26(1):76-83.
- [5] Tuppin P, de Roquefeuil L, Weill A, Ricordeau P, Merliere Y. French national health insurance information system and the permanent beneficiaries sample. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2010;58(4):286-90.
- [6] Fosse-Edorh S, Rigou A, Morin S, Fezeu L, Mandereau-Bruno L, Fagot-Campagna A. Algorithmes basés sur les données médico-administratives dans le champ des maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques, et en particulier du diabète. *Rev Epidemiol Santé Publique.* 2017;65 Suppl 4:S168-S173.
- [7] Rigou A, Le Moal J, Léger J, Le Tertre A, Carel JC. A new efficient method to monitor precocious puberty nationwide in France. *Eur J Pediatr.* 2018;177(2):251-5.
- [8] Besag J, York J, Mollie A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math.* 1991;43(1):1-59.

- [9] Gonzalez ER. For puberty that comes too soon, new treatment highly effective. *JAMA*. 1982;248(10):1149-51, 1155.
- [10] Teilmann G, Pedersen CB, Jensen TK, Skakkebaek NE, Juul A. Prevalence and incidence of precocious pubertal development in Denmark: An epidemiologic study based on national registries. *Pediatrics*. 2005;116(6):1323-8.
- [11] Soriano-Guillen L, Corripio R, Labarta JI, Canete R, Castro-Feijoo L, Espino R, *et al*. Central precocious puberty in children living in Spain: Incidence, prevalence, and influence of adoption and immigration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4305-13.
- [12] 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.
- [13] Secrétariat général à l'immigration et à l'intégration, Département des statistiques, des études et de la documentation. Atlas national des populations immigrées 2013. <http://www.immigration.interieur.gouv.fr/Archives/Les-archives-du-site/Archives-Statistiques-etudes-et-publications/Atlas-national-des-populations-immigrees>
- [14] Dossus L, Kvaskoff M, Bijon A, Engel P, Verdebout J, Fervers B, *et al*. Latitude and ultraviolet radiation dose in the birthplace in relation to menarcheal age in a large cohort of French women. *Int J Epidemiol*. 2013;42(2):590-600.
- [15] Teilmann G, Pedersen CB, Skakkebaek NE, Jensen TK. Increased risk of precocious puberty in internationally adopted children in Denmark. *Pediatrics*. 2006;118(2):e391-9.
- [16] ObEpi-Roche 2012 : enquête nationale sur l'obésité et le surpoids. <http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html>
- [17] Ministère de l'Agriculture. Midi-Pyrénées 2014. <http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Gar14p260-267.pdf>
- [18] Ministère de l'Agriculture. Rhône-Alpes 2014. <http://agreste.agriculture.gouv.fr/IMG/pdf/Gar14p332-339.pdf>
- [19] Carel JC, Eugster EA, Rogol A, Ghizzoni L, Palmert MR, Group E-LGACC, *et al*. Consensus statement on the use of gonadotropin-releasing hormone analogs in children. *Pediatrics*. 2009;123(4):e752-62.
- [20] Zung A, Burundukov E, Ulman M, Glaser T, Rosenberg M, Chen M, *et al*. The diagnostic value of first-voided urinary LH compared with GnRH-stimulated gonadotropins in differentiating slowly progressive from rapidly progressive precocious puberty in girls. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(5):749-58.

Citer cet article

Rigou A, Le Moal J, Le Tertre A, De Crouy-Chanel P, Léger J, Carel JC. L'incidence de la puberté précoce centrale idiopathique en France révèle une hétérogénéité géographique importante. *Bull Epidemiol Hebd*. 2018;(22-23):464-71. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_2.html

ÉVALUATION DE L'IMPACT SUR LA SANTÉ REPRODUCTIVE MASCULINE ET DES COÛTS ASSOCIÉS DE DEUX PHTHALATES : LE DEHP ET LE DINP

// EVALUATION OF THE IMPACT ON MALE REPRODUCTIVE HEALTH AND THE ASSOCIATED COSTS OF TWO PHTHALATES: DEHP AND DINP

Christophe Rousselle¹ (christophe.rousselle@anses.fr), Martine Bellanger², Karine Fiore¹, Thomas Bayeux¹, Cécile Chevrier³

¹ Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses), Direction de l'évaluation des risques, Maisons-Alfort, France

² École des hautes études en santé publique (EHESP), Rennes, France

³ Univ Rennes, Inserm, EHESP, Irset (Institut de recherche en santé, environnement et travail) – UMR_S 1085, F 35000 Rennes, France

Soumis le 09.10.2017 // Date of submission: 10.09.2017

Résumé // Abstract

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont suspectés d'engendrer un impact économique important pour la société en raison, entre autres, de leur toxicité sur le système reproducteur mâle. Cependant, la nature des coûts et leur estimation peuvent varier considérablement d'une étude à l'autre et les bases scientifiques qui sous-tendent ces estimations ne sont pas toujours explicites. Ainsi, des hypothèses fortes sont souvent partiellement justifiées par les auteurs, notamment en ce qui concerne la part des pathologies attribuables aux PE.

Pour cette étude, partant de l'hypothèse d'un lien de causalité établi entre une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP sur le système reproducteur masculin, nous proposons d'utiliser des données épidémiologiques propres à ces deux phtalates afin d'estimer l'impact, en France et en Europe, d'une exposition prénatale sur la santé reproductive masculine ainsi que les principaux coûts associés. Les paramètres de santé considérés sont une baisse de la qualité du sperme et une augmentation du risque de cryptorchidie et hypospadias. L'estimation de l'exposition s'appuie sur des données récentes d'imprégnation chez des femmes enceintes.

Les coûts annuels estimés à ce stade de l'étude sont inférieurs à ceux rapportés dans d'autres études. De plus, même si les données actuelles sont limitées, nos résultats montrent que l'impact sanitaire du DiNP sur le système reproducteur mâle et le coût global associé pourraient être comparables à ceux du DEHP.

Ces résultats, si le lien de causalité est renforcé par des études complémentaires, peuvent questionner la pertinence de substituer le DiNP au DEHP.

Endocrine disruptors (EDCs) are suspected to induce a heavy economic burden on society due to costs associated with adverse effects on male reproduction. However, the type of costs and amounts reported in published assessments may considerably vary from one study to the other and the rationale behind these estimates is not always easy to understand. Some key assumptions made by the authors may be only partially justified, in particular concerning the estimated attributable fractions.

In this study, assuming a causal link between in utero exposure to DEHP and DiNP and toxicity on the male reproductive system, we rely on recent epidemiological studies to evaluate the burden of diseases due to prenatal exposure to these two phthalates and the associated costs, in France and in Europe. The adverse effects on the male reproductive system considered for this study are a decrease in semen quality and an increased risk of cryptorchidism and hypospadias. Exposure assessment is based on results from recent biomonitoring studies measuring concentrations of phthalates in pregnant women.

On the basis of our hypothesis, the annual estimated costs are below those reported in other studies. Our results also show that, even if the data are still limited, the impact of DiNP on the male reproductive function and the overall associated costs may be comparable to those induced by DEHP. These results, if the causality link is confirmed, may question the relevance of substituting DEHP for DiNP.

Mots-clés : DEHP, DiNP, Impact sanitaire, Coûts, Système reproducteur masculin

// **Keywords:** DEHP, DiNP, Health impact, Costs, Male reproductive system

Introduction

Les preuves concernant les effets des phtalates sur la fonction de reproduction masculine après une exposition *in utero* s'accumulent, notamment chez les rongeurs. Les effets des phtalates tels que cryptorchidie, hypospadias, infertilité et cancer

du testicule sont généralement regroupés sous le terme de « syndrome de dysgénésie testiculaire »¹. Certains phtalates sont ainsi classés reprotoxiques selon le règlement *Classification, Labelling, Packaging* (CLP) en raison de cette reprotoxicité, à l'image du di(2-éthylhexyl) phtalate (DEHP). Son usage a de ce fait largement diminué depuis de nombreuses décennies

et d'autres phtalates sont venus le remplacer, notamment le di-iso-nonyl phtalate (DiNP). Or, des études récentes montrent que le DiNP ne serait pas non plus dénué de toxicité sur la fonction de reproduction, ce qui peut soulever la question de l'intérêt de son utilisation comme substitut au DEHP.

Plusieurs approches sont possibles pour évaluer le bénéfice d'un substitut mais, dans le cadre du règlement Reach, l'approche bénéfice/risque est la plus utilisée. Cette approche vise à calculer l'ensemble des coûts liés à la substitution d'une molécule par une autre (ou par un procédé alternatif), ainsi que les bénéfices espérés en termes de santé publique, comme par exemple l'évitement de certaines pathologies ou une diminution de leur incidence. Pour estimer cette diminution, il est nécessaire de connaître la part attribuable de cette pathologie au phtalate incriminé, ce qui, idéalement, peut se faire à l'aide de données épidémiologiques propres à cette substance.

Or, dans la plupart des études qui ont jusqu'à présent calculé les coûts liés à une exposition aux phtalates, la part attribuable repose sur des hypothèses par défaut allant de 5% à 40% sans autre justification et sans être spécifique d'une substance donnée. Elles sont de ce fait difficilement utilisables dans un contexte réglementaire où un coût par substance doit être estimé. Seuls Hauser et coll. ont calculé une fraction attribuable à une exposition au dibutylphtalate (DBP) et au butylbenzyl-phtalate (BBzP) sur les problèmes de fertilité masculine et les coûts associés en Europe². Toutefois le rationnel qui sous-tend leur calcul n'est pas clairement explicité.

L'objectif de cette étude est double. Il s'agit, d'une part, de proposer une méthode spécifique pour estimer l'impact sanitaire en lien avec une exposition à des substances chimiques et évaluer les coûts associés à cet impact. Puis, d'autre part, d'appliquer la méthode retenue au DEHP et au DiNP. Une analyse systématique de la littérature scientifique concernant les effets des phtalates sur la fonction de reproduction avait été conduite par l'Anses dans le cadre de ses travaux sur les perturbateurs endocriniens⁽¹⁾. La présente étude s'est basée sur cette revue. Des données épidémiologiques propres au DEHP et au DiNP ont été utilisées pour estimer l'impact sanitaire, en France et en Europe, d'une exposition *in utero* sur la santé reproductive masculine et les principaux coûts associés. Les paramètres de santé considérés sont une baisse de la qualité du sperme et une augmentation du risque de cryptorchidie et hypospadias (tableau 1).

Méthodes

Calcul de l'impact sur la fertilité

L'approche retenue consiste à estimer l'impact par la charge attribuable de la maladie, calculée selon l'équation utilisée par Trasande et coll.³.

⁽¹⁾Anses. Connaissances relatives aux données de toxicité sur les composés de la famille des phtalates (tome 3). Note d'accompagnement et rapport d'étude ; mars 2015. 203 p. <https://www.anses.fr/fr/system/files/SUBCHIM2009sa0331Ra-106.pdf>

Équation 1

$Charge\ de\ la\ maladie\ attribuable\ (CMA) = Taux\ de\ la\ maladie\ \times\ part\ attribuable\ \times\ population\ \grave{a}\ risque$

Où :

$Part\ attribuable\ (PA) = Pr\acute{e}valence\ expo^*(RR-1) / [1 + (pr\acute{e}valence\ expo^*(RR-1))]$

$RR = OR / ((1 - \text{taux de la maladie}) + (\text{taux de la maladie} * OR))$

Pour estimer l'exposition de la population française de femmes enceintes au DEHP et au DiNP, les données de l'étude Elfe ont été utilisées⁴. Pour estimer l'imprégnation aux phtalates à l'échelle européenne, il n'a pas été possible d'utiliser les résultats de l'étude Democophes (<http://www.eu-hbm.info/democophes>) portant sur 17 pays européens, car elle n'incluait pas les métabolites du DiNP. La stratégie a donc été de vérifier que, pour le DEHP, les niveaux d'exposition mesurés dans la cohorte Elfe et dans l'étude Democophes étaient comparables, dans l'objectif d'extrapoler pour le DEHP et le DiNP les valeurs d'imprégnation de Elfe à l'ensemble des femmes enceintes en Europe. Pour le calcul de l'impact, pour chaque intervalle de percentiles, la concentration en métabolites du DEHP ou du DiNP observée à la borne inférieure de l'intervalle a été appliquée à l'ensemble de la population de cet intervalle. Pour le calcul du nombre d'hommes infertiles suite à une exposition *in utero* au DEHP ou au DiNP, le raisonnement suivi comprend trois étapes :

1) Calcul de l'excès de risque d'une réduction de la distance anogénitale (DAG) suite à une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP

Une diminution de la DAG est un effet fréquemment associé à une exposition aux phtalates pendant la grossesse et est un facteur de risque d'une diminution de la fertilité⁵. Dans la publication de Swan et coll.⁶, une diminution de 4,87% de la DAG est rapportée entre le groupe le plus exposé (90^e percentile) et le groupe de référence (10^e percentile) au MEHHP (métabolite du DEHP). Bornehag et coll.⁷ ont également mesuré l'association entre l'exposition prénatale à 10 métabolites de phtalates, incluant le DEHP et le DiNP, et la DAG chez 196 garçons suédois âgés de 21 mois. Des associations statistiquement significatives ont été mesurées pour la somme des métabolites du DiNP (tableau 1). La diminution de la DAG attendue pour chacun des groupes pour lesquels les concentrations urinaires de phtalates correspondent aux 25^e, 50^e, 75^e et 90^e percentiles de la population de l'étude Elfe a été calculée.

2) Calcul de la baisse du nombre de spermatozoïdes

Le nombre de spermatozoïdes perdus en lien avec une diminution de la DAG a été calculé à partir des résultats de l'étude de Mendiola et coll.⁸. Ces derniers ont rapporté une association entre la diminution de la DAG et une baisse de la concentration en spermatozoïdes chez 126 jeunes recrues de l'université de Rochester (NY). Une diminution de 1 mm de la DAG était associée à une baisse de la concentration de spermatozoïdes de 1,022 10⁶/mL. Cette valeur

Références et paramètres utilisés pour les calculs d'impact des phtalates

Effets	Phtalates	Exposition	Mesure de l'association	Référence
Diminution de la distance anogénitale	DEHP	Somme des métabolites du DEHP dans les urines	Coefficient β : -1,26 [-2,40; -0,13]	Swan et coll. [6]
Diminution de la distance anogénitale	DiNP	Somme des métabolites du DiNP dans le liquide amniotique	Coefficient β : -1,69 [-3,35; -0,02]	Bornehag et coll. [7]
Cryptorchidie	DEHP	Somme des métabolites du DEHP dans les urines	Coefficient β : descente testiculaire : -1,447	Swan et coll. [12]
Cryptorchidie	DiNP	Somme des métabolites du DiNP dans le liquide amniotique	OR : 1,28 [0,80-2,01]	Jensen et coll. [13]
Hypospadias	DEHP	/	/	/
Hypospadias	DiNP		OR : 1,69 [0,78-3,67]	Jensen et coll. [13]

a été utilisée pour calculer, pour chaque percentile d'exposition, la baisse de spermatozoïdes attendue après la puberté chez les garçons issus de mères exposées au DEHP/DiNP pendant leur grossesse.

3) Calcul du nombre d'hommes infertiles suite à une exposition *in utero* au DEHP/DiNP

L'oligospermie est la première cause d'infertilité masculine mais le risque de stérilité n'est pas connu⁹. Bonde et coll.¹⁰ ont estimé l'association entre la qualité du sperme et la probabilité de concevoir. Parmi les couples dont l'homme avait une concentration spermatique inférieure à 20 10⁶/mL, seulement 36,4% ont pu concevoir pendant la durée du suivi de cette étude, ce qui correspond à un risque relatif d'être infertile de 1,8. Cette valeur a été retenue pour calculer le nombre d'hommes infertiles, en considérant une incidence basale de l'infertilité masculine en France à 12 mois de 8%¹¹. L'incidence basale correspond à l'incidence de la pathologie quelle que soit la cause.

Calcul de l'impact sur les malformations congénitales du système reproducteur masculin : cryptorchidie et hypospadias

Peu d'études épidémiologiques ont mesuré l'association entre une exposition prénatale aux phtalates et l'augmentation de l'incidence de cryptorchidies et d'hypospadias. Swan et coll.¹² et Jensen et coll.¹³ ont rapporté une augmentation de l'incidence de garçons cryptorchides au sein de deux cohortes de mères exposées respectivement au DEHP (mesures urinaires) et au DiNP (concentrations mesurées dans le liquide amniotique). Dans l'étude de Jensen et coll., une augmentation de l'incidence d'hypospadias a également été observée¹³. Toutefois il convient de souligner que l'association rapportée n'était pas statistiquement significative (1,69 [0,73-3,67]). Aucune étude n'a, à notre connaissance, rapporté d'association positive avec le DEHP et une augmentation de l'incidence d'hypospadias.

Ces deux études ont été utilisées pour calculer, selon l'équation 1 ci-dessus, les parts attribuables de cryptorchidies et d'hypospadias pour le 90^e percentile de la population exposée au DEHP et pour le 66^e percentile de la population la plus exposée au DiNP. Ces percentiles correspondent aux niveaux

d'exposition supérieurs ou égaux à ceux ayant conduit à une association positive dans les deux études précitées^{12,13} (tableau 1).

Les chiffres illustrant le taux de base de ces pathologies dans la population sont issus des récents travaux de Santé publique France¹⁴.

Estimation des coûts associés aux effets sur le système reproducteur masculin

Les coûts associés à l'augmentation de l'incidence de chacun de ces événements de santé en lien avec une exposition au DEHP et au DiNP ont été estimés à l'aide de l'équation suivante tirée de Trasande et coll.³ :

Équation 2

$$\text{Coûts attribuables} = \text{Charge de la maladie attribuable} \times \text{coûts par cas}$$

Les coûts attribuables résultent des hypothèses et calculs décrits ci-dessus. La population à risque correspond au nombre de garçons issus de mères exposées pendant leur grossesse au DEHP ou au DiNP, à des concentrations susceptibles d'induire une toxicité sur leur descendance. Le nombre considéré de garçons nés en France en 2014 est de 400 000 (Ined⁽²⁾) et de 2 600 000 en Europe (Eurostat⁽³⁾).

Pour l'hypospadias et la cryptorchidie, les coûts directs correspondant aux traitements chirurgicaux subis par les garçons atteints, les coûts indirects liés à l'absentéisme des parents devant s'occuper de leurs enfants et les coûts intangibles liés aux conséquences sur la qualité de vie ont été estimés. Pour les cas d'infertilité, les coûts directs et indirects liés à la mise en place d'une procréation médicalement assistée (PMA) ont été considérés, ainsi que les coûts intangibles liés aux problèmes de fertilité masculine. La figure 1 décrit les divers types de coûts pris en compte.

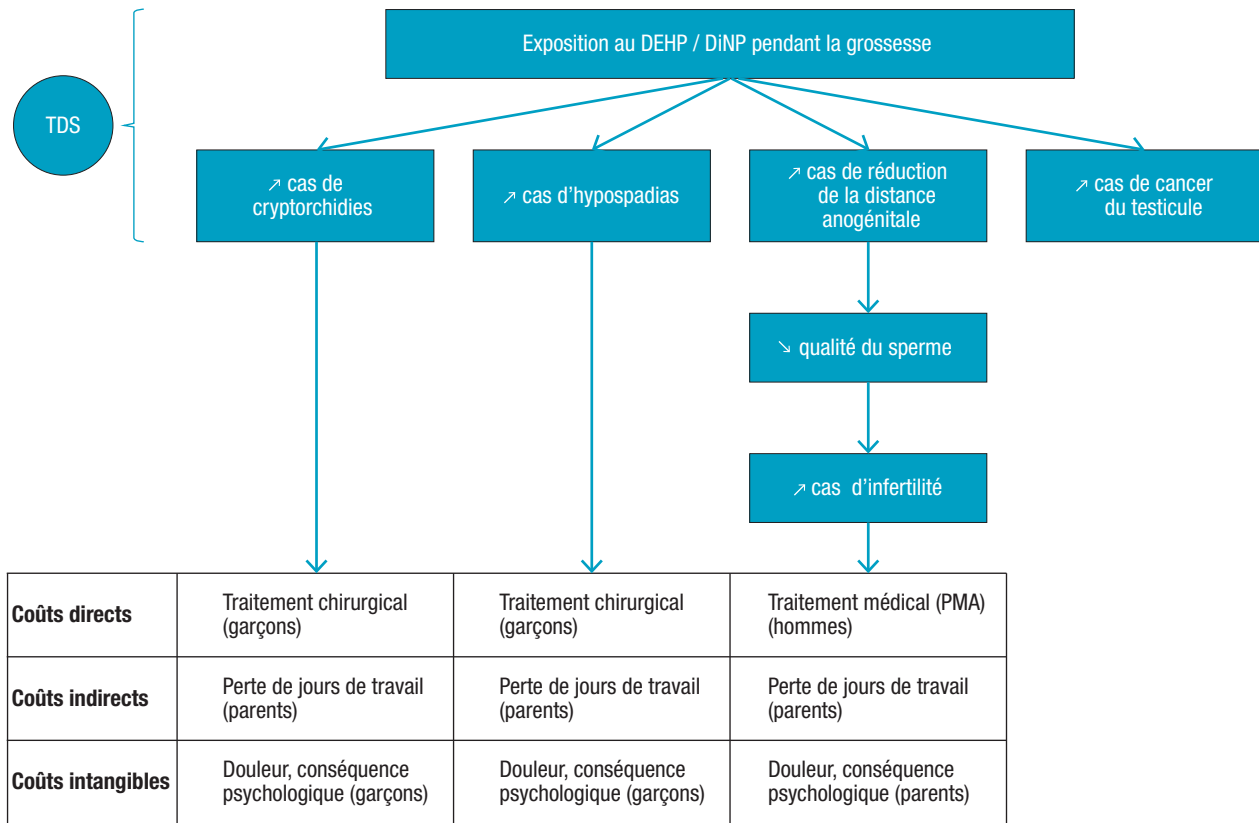
Les valeurs économiques utilisées pour ces calculs sont tirées de rapports récents^{3,15-18} et sont résumées dans le tableau 2.

⁽²⁾ <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/naissances-sexe/#r167>

⁽³⁾ <http://ec.europa.eu/eurostat/fr/data/database>

Figure 1

Nature des coûts pris en compte pour l'estimation de l'impact des effets d'une exposition prénatale au DEHP et au DiNP sur le système reproducteur masculin



TDS : dysgénésie testiculaire. PMA : procréation médicalement assistée.

Tableau 2

Coûts moyens par cas, en euros, associés à l'infertilité masculine et aux malformations du système reproducteur masculin

Coûts*	Infertilité	Cryptorchidie	Hypospadias
Coûts directs	2 700 (PMA)	4 400 (chirurgie)	10 300 (chirurgie)
Coûts indirects	760	1 000	1 200
Coûts intangibles	13 819	24 900	10 500

* Les coûts directs et indirects associés à l'infertilité sont actualisés à 4% et les coûts intangibles à 1,5% (sur 30 ans).

PMA : procréation médicalement assistée.

Résultats

Infertilité : calcul de l'impact et des coûts associés

Comme le montre le tableau 3, le nombre de garçons nés chaque année de mères exposées pendant la grossesse au DEHP et pouvant présenter à l'âge adulte une concentration spermatique inférieure à 20x10⁶/mL est de 3 110 en France et 27 990 en Europe. Ces effectifs s'élèvent, pour le DiNP, à 3 503 hommes en France et 31 523 en Europe (tableau 4). Parmi ces hommes, le nombre estimé d'hommes infertiles est de 102 en France et 922 en Europe pour le DEHP, et 115 et 1 038 pour le DiNP. Les coûts annuels associés sont estimés, en France, à 1,6 million € pour

le DEHP et 1,8 million € pour le DiNP et, en Europe, à 14,3 millions € et 16,1 millions €, respectivement.

Cryptorchidie et hypospadias

Le nombre de garçons susceptibles chaque année d'être atteints d'une cryptorchidie suite à une exposition au DEHP et au DiNP pendant la grossesse est présenté dans le tableau 5. Les coûts associés sont estimés en France à 8 millions € pour le DEHP et à 3 millions € pour le DiNP et, en Europe, à 51 millions € pour le DEHP et 17 millions € pour le DiNP.

Le nombre de garçons susceptibles de souffrir d'hypospadias suite à une exposition au DiNP pendant la grossesse est présenté dans le tableau 6. Les coûts annuels associés sont estimés à 2 millions € en France et 11 millions € en Europe.

Ces résultats indiquent qu'une exposition fœtale au DEHP ou au DiNP est susceptible d'engendrer des coûts annuels pour la société, en France, d'un total de 9,4 millions € pour le DEHP contre 6,1 millions € pour le DiNP, et en Europe de 65,3 millions € contre 44,1 millions € (figures 2a et 2b), suite aux possibles anomalies du système reproducteur masculin pouvant être induites.

Les chiffres estimés dans cette étude montrent par ailleurs que, même si les coûts liés au DiNP sont plus faibles que ceux liés au DEHP, ils restent importants, ce qui pose la question de l'intérêt d'un remplacement du DEHP par le DiNP.

Tableau 3

Infertilité et coûts annuels associés attribuables au DEHP en France et en Europe

DEHP						
Percentile d'exposition	0-24	25-49	50-74	75-89	>90	Total
Percentile retenu	0	25	50	75	90	
Urinaires Σ [DEHP] ng/mL	0,2	2,2	8,3	28,7	84,5	
Réduction DAG (mm)		1,23	1,96	2,64	3,23	
Réduction [sperm.] 10^6 M/mL		1,26	2,00	2,70	3,30	
[sperm.] 10^6 M/mL	20	21,26	22,00	22,70	23,30	
Fraction d'hommes à risque de subfertilité	0,086	0,0950	0,1000	0,1050	0,1100	
Augmentation de la fraction à risque		0,0113	0,0125	0,0083	0,0060	
Nombre d'hommes subfertiles en France		1 125	1 250	495	240	3 110
Nombre d'hommes subfertiles en Europe		10 125	11 250	4 455	2 160	27 990
Nombre d'hommes infertiles en France						102
Nombre d'hommes infertiles en Europe						922
France coûts directs (€2 700/cas)*						137 700
France coûts indirects (€760/cas)*						38 760
France coûts intangibles (€13 819/cas)						1 409 538
Total France (€)						1 585 998
Europe coûts directs (€2 700/cas)*						1 244 700
Europe coûts Indirects (€760/cas)*						350 360
Europe coûts Intangibles (€13 819/cas)						12 741 118
Total Europe (€)						14 336 178

* Seulement 50% des cas solliciteront une PMA.

Urinaires Σ [DEHP] : somme des métabolites urinaires du DEHP. [sperm.] : concentration spermatique. DAG : distance anogénitale.

Tableau 4

Infertilité et coûts annuels associés attribuables au DiNP en France et en Europe

DiNP						
Percentile d'exposition	0-24	25-49	50-74	75-89	>90	Total
Percentile retenu	0	25	50	75	90	
Urinaires Σ [DiNP] ng/mL	0,3	3,4	13,3	45,4	149,7	
Réduction DAG (mm)		1,78	2,78	3,68	4,56	
Réduction [sperm.] 10^6 M/mL		1,82	2,84	3,76	4,66	
[sperm.] 10^6 M/mL		21,82	22,84	23,76	24,66	
Fraction d'hommes à risque de subfertilité	0,0860	0,0987	0,1070	0,1140	0,1210	
Augmentation de la fraction à risque		0,0122	0,0143	0,0096	0,0071	
Nombre d'hommes subfertiles en France		1 218	1 425	576	284	3 503
Nombre d'hommes subfertiles en Europe		10 958	12 825	5 184	2 556	31 523
Nombre d'hommes infertiles en France						115
Nombre d'hommes infertiles en Europe						1 038
France coût cirects (€2 700/cas)*						155 250
France coûts indirects (€760/cas)*						43 700
France coûts Intangibles (€13 819/cas)						1 589 185
Total France (€)						1 788 135
Europe coûts directs (€2 700/cas)*						1 401 300
Europe coûts indirects (€760/cas)*						394 440
Europe coûts intangibles (€13 819/cas)						14 344 122
Total Europe (€)						16 139 862

* Seulement 50% des cas solliciteront une PMA.

Urinaires Σ [DiNP] : somme des métabolites urinaires du DiNP. [sperm.] : concentration spermatique. DAG : distance anogénitale.

Tableau 5

Coûts annuels des cryptorchidies attribuables au DEHP et au DiNP

Cryptorchidie		DEHP		DiNP
Percentiles d'exposition à risque	0-24	>90	0-24	>75
Seuils retenus	0	90	0	75
OR cryptorchidie		4,35*		1,28**
Taux de prévalence à la naissance		0,0026		0,0026
RR cryptorchidie		4,31		1,27
Fraction attribuable		0,25		0,08
Nombre de garçons nés par an en France		400 000		400 000
Nombre de garçons nés par an en Europe		2 600 000		2 600 000
Nombre de garçons à risque de cryptorchidie en France		259		88
Nombre de garçons à risque de cryptorchidie en Europe		1 681		572
France coûts directs (€4 400/cas)		1 139 600		387 200
France coûts indirects (€1 000/cas)		259 000		88 000
France coûts intangibles (€24 900/cas)		6 449 100		2 191 200
Total France (€ million)		8		3
Europe coûts directs (€4 400/cas)		7 396 400		2 516 800
Europe coûts indirects (€1 000/cas)		1 681 000		572 000
Europe coûts intangibles (€24 900/cas)		41 890 520		14 254 240
Total Europe (€ million)		51		17

* Issu de Swan et coll. [12]. ** Issu de Jensen et coll. [13].

OR : odds ratio. RR : risque relatif.

Tableau 6

Coûts annuels des hypospadias attribuables au DEHP et au DiNP

Hypospadias		DEHP		DiNP
Percentiles d'exposition à risque	0-24	>90	0-24	>75
Seuils retenus	0		0	66
OR hypospadias		ND		1,69*
Taux de prévalence à la naissance		0,001		0,001
RR hypospadias		ND		1,68
Fraction attribuable		ND		0,18
Nombre de garçons nés par an en France		400 000		400 000
Nombre de garçons nés par an en Europe		2 600 000		2 600 000
Nombre de garçons à risque d'hypospadias en France		ND		74
Nombre de garçons à risque d'hypospadias en Europe		ND		482
France coûts directs (€4400/cas)		ND		762 200
France coûts indirects (€1000/cas)		ND		88 800
France coûts intangibles (€24900/cas)		ND		777 000
Total France (€ million)		ND		2
Europe coûts directs (€4400/cas)		ND		4 964 600
Europe coûts indirects (€1000/cas)		ND		578 400
Europe coûts intangibles (€24900/cas)		ND		5 061 000
Total Europe (€ million)		ND		11

* Issu de Jensen et coll. [13].

OR : odds ratio. RR : risque relatif.

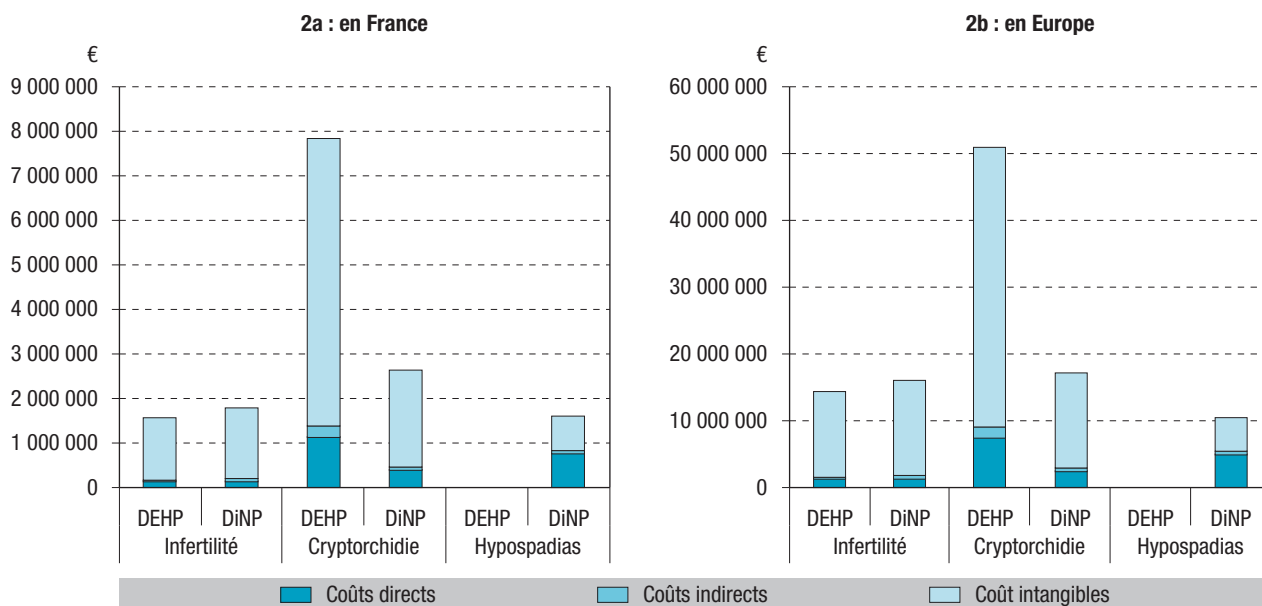
Discussion

Ce travail fournit pour la première fois une estimation spécifique des nombres de cas et des coûts attribuables à l'exposition prénatale au DEHP et au DiNP, de par ses effets sur la santé reproductive de l'homme. L'étape préalable à une telle estimation consiste à s'assurer de l'existence d'un réel

lien causal entre exposition prénatale aux phtalates et santé reproductive masculine. Le lien de causalité entre une exposition prénatale aux phtalates classés reprotoxiques, comme c'est le cas pour le DEHP, semble fortement suggéré. La plausibilité d'une telle relation ne s'appuie toutefois pas uniquement sur des données épidémiologiques, qui sont aujourd'hui encore insuffisantes pour conclure à un

Figure 2

Coûts totaux annuels en France et en Europe liés aux effets sur le système reproducteur masculin d'une exposition prénatale au DEHP et au DiNP (en euros)



lien de causalité. Le recours à des données animales permet de renforcer le poids des preuves de l'existence d'un tel lien.

L'estimation économique de l'impact sanitaire d'une exposition *in utero* au DEHP et au DiNP telle que réalisée dans cette étude s'appuie sur les calculs de parts attribuables issues d'études épidémiologiques récentes, propres à ces deux substances. Cependant, une limite de ce travail est de s'appuyer sur un risque extrait d'une seule étude épidémiologique, parfois sans significativité statistique¹³. Cette situation s'explique par le nombre insuffisant de données épidémiologiques de bonne qualité sur ces questions. Ainsi, il est possible que ceci ait conduit à une majoration des coûts estimés.

Nos estimations sont compatibles avec celles publiées dans d'autres rapports^{15,16} sous l'hypothèse basse d'une fraction attribuable de 2%, mais beaucoup plus faibles que celles avancées par Hauser et coll.² qui considèrent que, suite à une exposition au DBP ou au BBzP, 618 000 hommes infertiles auront recours à une PMA, pour un coût annuel total de 4,7 milliards €. Cet écart important est certainement dû à la manière différente d'estimer la fraction attribuable pour l'infertilité.

Les associations positives entre une exposition au DiNP et une augmentation de l'incidence des cas de cryptorchidies et hypospadias ont été mesurées à partir de concentrations dans le liquide amniotique¹³. Or pour estimer l'exposition de la population française et européenne au DiNP et calculer l'impact sanitaire, nous avons utilisé les concentrations urinaires publiées dans Elfe. En effet, chez l'Homme, les mesures de concentration de phtalates et métabolites dans le liquide amniotique sont anciennes et assez peu nombreuses. Les données disponibles sur le DEHP montrent une bonne corrélation chez l'Homme comme chez l'animal^{19,20}.

Si une origine fœtale de malformations congénitales telles que l'hypospadias et la cryptorchidie semble assez évidente, il en va différemment pour une diminution de la fertilité qui survient à l'âge adulte. Le syndrome de dysgénésie testiculaire reste à ce jour non démontré chez l'homme mais les preuves de son existence s'accroissent²¹. Une diminution de la DAG a d'ailleurs été, chez l'Homme comme chez l'animal, reliée à une diminution de la qualité du sperme⁵.

Il subsiste toutefois une incertitude forte quant au lien entre la qualité du sperme et le risque d'infertilité au sein d'un couple. Il convient donc d'interpréter ces résultats avec prudence. L'un des paramètres sensibles dans l'estimation de la fraction attribuable est l'incidence basale de ces pathologies parmi la population française et européenne. Or les données publiées sur ce sujet montrent des valeurs très disparates. Par exemple, l'infertilité en France varie beaucoup selon qu'on la mesure à 6 mois, 12 mois ou 24 mois ; l'incidence des cryptorchidies varie également selon que l'on comptabilise celles traitées chirurgicalement ou non, selon l'âge de l'enfant, etc. Ce paramètre étant directement relié au calcul de la fraction attribuable (équation 1), il constitue un paramètre sensible dans cette étude et mériterait de ce fait d'être consolidé au niveau européen.

Pour estimer les coûts directs et indirects de ces pathologies, nous avons utilisé les données issues d'études scandinaves et reprises dans des rapports récents chiffrant les coûts des PE pour la société^{3,15-17}. Disposer de valeurs représentatives de toute l'Europe aurait permis d'améliorer la précision des estimations. De plus, les coûts directs et indirects ne permettent pas de capturer tous les coûts liés à ces événements de santé, c'est pourquoi nous avons choisi d'inclure aussi les coûts intangibles qui ont été estimés selon la méthode du consentement à payer¹⁷. Une force de ce travail est aussi d'avoir inclus ces coûts intangibles,

non seulement pour la cryptorchidie et l'hypospadias mais aussi pour l'impact sur la fertilité, ce qui est novateur. Un certain niveau d'incertitude associée à ces estimations demeure néanmoins. Il serait utile à l'avenir de disposer de nouvelles données afin d'affiner les estimations à l'échelle européenne.

En plus des effets sur le système reproducteur masculin, une exposition aux phtalates pendant la grossesse pourrait induire d'autres effets sur les enfants tels que des désordres métaboliques, des problèmes de comportement, des cancers hormono-dépendants. Nos estimations n'incluent pas les coûts associés à ces effets et les résultats sont de ce fait probablement sous-estimés.

En conclusion, outre la valorisation économique des effets sur la santé, l'intérêt de ce travail a été également de proposer une méthode d'analyse de l'impact des substances chimiques, pouvant être appliquée dans un cadre réglementaire, tel que le règlement Reach par exemple.

La question de l'intérêt de substituer le DinP au DEHP peut se poser, en raison du coût que ce dernier pourrait faire peser sur la société si ses effets sur le système reproducteur des garçons exposés pendant leur vie fœtale étaient confirmés. Avant d'engager le remplacement d'un composé considéré reprotoxique par une autre substance, il conviendrait de systématiquement s'assurer que les bénéfices attendus de cette substitution, en termes de réduction de l'impact sur la santé, sont supérieurs aux coûts engendrés par la substitution. ■

Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Sandrine Fraize-Frontier (Anses) pour son appui sur les calculs statistiques.

Références

[1] Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts N, Buck Louis GM, Toppari J, Andersson AM, Eisenberg ML, *et al.* Male reproductive disorders and fertility trends: Influences of environment and genetic susceptibility. *Physiol Rev.* 2016;96:55-97.

[2] Hauser R, Skakkebaek NE, Hass U, Toppari J, Juul A, Andersson AM, *et al.* Male reproductive disorders, diseases, and costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1267-77.

[3] Trasande L, Zoeller RT, Hass U, Kortenkamp A, Grandjean P, Myers JP, *et al.* Estimating burden and disease costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(4):1245-55.

[4] Dereumeaux C, Saoudi A, Pecheux M, Berat B, de Crouy-Chanel P, Zaros C, *et al.* Biomarkers of exposure to environmental contaminants in French pregnant women from the Elfe cohort in 2011. *Environ Int.* 2016;97:56-67.

[5] Mendiola J, Melgarejo M, Moñino-García M, Cutillas-Tolín A, Noguera-Velasco JA, Torres-Cantero AM. Is anogenital distance associated with semen quality in male partners of subfertile couples? *Andrology.* 2015; (4):672-6.

[6] Swan SH, Sathyanarayana S, Barrett ES, Janssen S, Liu F, Nguyen RH, *et al.* First trimester phthalate exposure and anogenital distance in newborns. *Hum Reprod.* 2015;30:963-72.

[7] Bornehag CG, Carlstedt F, Jonsson BA, Lindh CH, Jensen TK, Bodin A, *et al.* Prenatal phthalate exposures and anogenital distance in Swedish boys. *Environ Health Perspect.* 2015;123:101-7.

[8] Mendiola J, Stahlhut RW, Jørgensen N, Liu F, Swan SH. Shorter anogenital distance predicts poorer semen quality in young men in Rochester, New York. *Environ Health Perspect.* 2001;119(7):958-63.

[9] Jungwirth A, Diemer T, Dohle GR, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, Tournaye H. Guideline on male infertility. *European Association of Urology*, 2015. 42 p. https://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf

[10] Bonde JP, Ernst E, Jensen TK, Hjollund NH, Kolstad H, Henriksen TB, *et al.* Relation between semen quality and fertility: A population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet.* 1998;352(9135):1172-7.

[11] Slama R, Ducot B, Keiding N, Blondel B, Bouyer J. La fertilité des couples en France. *Bull Epidémiol Hebd.* 2012;(7-8-9):87-91. http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=7940

[12] Swan SH. Environmental phthalate exposure in relation to reproductive outcomes and other health endpoints in humans. *Environ Res.* 2008;108:177-84.

[13] Jensen MS, Anand-Ivell R, Nørgaard-Pedersen B, Jönsson BA, Bonde JP, Hougaard DM, *et al.* Amniotic fluid phthalate levels and male fetal gonad function. *Epidemiology.* 2015;26: 91-9.

[14] Le Moal J, Rigou A, De Crouy-Chanel P, Gorla S, Rolland M, Wagner V, *et al.* Monitoring TDS indicators nationwide in France in the context of EDC exposure: Results. *Environ Health Perspect.* 2016. Abstracts of the 2016 Conference of the International Society of Environmental Epidemiology (ISEE) Abstract Number: P1-312 | ID: 4377. <https://ehp.niehs.nih.gov/isee/2016-p1-312-4377/>

[15] Olsson I-M, Holmer M-L, Carlsson M, Kjäll K, Pistol Ramböll A, Niemelä H, *et al.* The cost of inaction. A socioeconomic analysis of costs linked to effects of endocrine disrupting substances on male reproductive health. *Nordic Council of Ministers report.* 2014; 92 p. <http://norden.diva-portal.org/smash/record.jsf?pid=diva2%3A763442&dswid=446>

[16] Health and Environment Alliance. Health costs in the European Union. How much is related to EDCs? *HEAL 2014;* 46 p. <https://www.env-health.org/news/latest-news/article/health-costs-in-the-eu-how-much-is>

[17] European Chemicals Agency. Restriction proposal on four phthalates (DEHP, BBP, DBP, DIBP). Helsinki: ECHA 2016, 93 p. <https://echa.europa.eu/documents/10162/e06ddac2-5ff7-4863-83d5-2fb071a1ec13>

[18] European Chemicals Agency. Stated-preference study to examine the economic value of benefits of avoiding selected adverse human health outcomes due to exposure to chemicals in the European Union – Part II: Fertility and developmental toxicity, 2014. 169 p. http://echa.europa.eu/documents/10162/13630/study_economic_benefits_avoiding_adverse_health_outcomes_2_en.pdf

[19] Katsikantami I, Sifakis S, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Kalantzi OI, Tsatsakis AM, *et al.* A global assessment of phthalates burden and related links to health effects. *Environ Int.* 2016;97:212-36.

[20] Calafat AM, Brock JW, Silva MJ, Gray LE Jr, Reidy JA, Barr DB, *et al.* Urinary and amniotic fluid levels of phthalate monoesters in rats after the oral administration of di(2-ethylhexyl) phthalate and di-n-butyl phthalate. *Toxicology.* 2006;217(1):22-30.

[21] van den Driesche S, Kilcoyne KR, Wagner I, Rebourcet D, Boyle A, Mitchell R, *et al.* Experimentally induced testicular dysgenesis syndrome originates in the masculinization programming window. *JCI Insight.* 2017;2: e91204.

Citer cet article

Rousselle C, Bellanger M, Fiore K, Bayeux T, Chevrier C. Évaluation de l'impact sur la santé reproductive masculine et des coûts associés de deux phtalates : le DEHP et le DiNP. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(22-23):472-9. http://invs.sante publiquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_3.html

CHLORDÉCONE : UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN EMBLÉMATIQUE AFFECTANT LES ANTILLES FRANÇAISES

// CHLORDECONE: AN EMBLEMATIC ENDOCRINE DISRUPTOR AFFECTING THE FRENCH WEST INDIES

Luc Multigner¹ (luc.multigner@inserm.fr), Florence Rouget¹, Nathalie Costet¹, Christine Monfort¹, Pascal Blanchet^{1,2}, Philippe Kadhel^{1,2}, Henri Bataille³, Sylvaine Cordier¹

¹ Inserm U1085-Irset, Rennes, France

² CHU de Pointe-à-Pitre-Abymes, Pointe-à-Pitre, Guadeloupe, France

³ CHU de la Martinique, Fort-de-France, Martinique, France

Soumis le 16.11.2017 // Date of submission: 11.16.2017

Résumé // Abstract

Le chlordécone est un insecticide organochloré utilisé intensivement aux Antilles françaises de 1973 à 1993 pour lutter contre le charançon du bananier. Du fait de la pollution rémanente des sols et de la contamination de la chaîne alimentaire, la population est actuellement toujours exposée au chlordécone. Des études épidémiologiques ont récemment montré que l'exposition environnementale au chlordécone est associée à la survenue d'événements de santé indésirables. De par ses caractéristiques hormonales bien définies, le chlordécone est considéré comme un perturbateur endocrinien. Ses propriétés œstrogéniques et progestagéniques pourraient expliquer en partie les effets indésirables observés.

Chlordecone is a persistent organochlorine insecticide intensively used in the French West Indies from 1973 to 1993 to control the banana root borer. Because of the long-term contamination of soils and food chain, the population is currently exposed to chlordecone. Epidemiological studies have recently shown that the environmental exposure to chlordecone is associated with the occurrence of adverse health events. Chlordecone is considered as an endocrine disruptor because of its well-defined hormonal characteristics. Its estrogen-like and progestin-like properties may explain at least partially the observed unwanted effects.

Mots-clés : Antilles françaises, Chlordécone, Exposition, Perturbateur endocrinien

// **Keywords:** French West Indies, Chlordecone, Exposure, Endocrine disruptor

Introduction

Les Antilles françaises subissent une pollution permanente de l'environnement par le chlordécone¹. Il s'agit d'un insecticide organochloré, employé de 1973 à 1993 en Guadeloupe et en Martinique pour lutter contre le charançon du bananier. Ses propriétés physico-chimiques lui confèrent une grande stabilité et sont à l'origine de sa persistance dans l'environnement. La pollution de sols, de la flore et de la faune sauvage par le chlordécone aux Antilles a été documentée pour la première fois peu de temps après son introduction en 1973^{2,3}. Mais ce n'est qu'à partir de 1999 qu'on a constaté l'extension de cette pollution aux eaux destinées à la consommation humaine et à diverses denrées alimentaires locales, végétales et animales, terrestres et aquatiques¹. La population est également concernée, comme cela a été confirmé par des études d'imprégnation, l'exposition ayant lieu aujourd'hui principalement par la consommation d'aliments contaminés¹.

La contamination des populations antillaises par cet insecticide a suscité de nombreux questionnements sur ses éventuelles conséquences sanitaires. Des études expérimentales chez l'animal⁴ et des observations chez des ouvriers de l'usine de fabrication à Hopewell (État de Virginie, États-Unis)^{5,6},

contaminés à des doses élevées, ont clairement montré des propriétés neurotoxiques et reprotoxiques. D'autres études chez l'animal ont montré que le chlordécone traverse la barrière placentaire et que l'exposition des femelles gestantes porte atteinte au développement pré et post-natal, notamment sur le plan neurologique moteur et comportemental⁷⁻¹⁰. L'exposition chronique, vie entière et à des doses élevées, est à l'origine de tumeurs hépatiques chez le rongeur¹¹, justifiant ainsi son classement par le Centre international de recherche sur le cancer comme agent cancérigène possible pour l'Homme. Si le chlordécone n'a pas été identifié comme génotoxique ou mutagène dans les modèles expérimentaux utilisés à ce jour, sa capacité à agir en tant que promoteur tumoral a cependant été bien établie¹². Le chlordécone présente une particularité toxicologique supplémentaire, qui est de potentialiser les effets hépatiques induits par des agents hépatotoxiques. Chez les rongeurs, l'exposition au chlordécone à des doses non toxiques potentialise les effets hépatotoxiques (nécrose et fibrose hépatique) induits par le tétrachlorure de carbone^{13,14}.

Le ou les mécanismes biologiques conduisant aux manifestations toxiques du chlordécone sont encore mal compris. Cependant, de nombreux modes d'actions ont été décrits. Le chlordécone

présente une capacité indéniable à inhiber de nombreuses enzymes (ATPases) cérébrales et cardiaques, tout comme celle à interagir avec de multiples neurotransmetteurs (noradrénaline, dopamine, GABA...), ce qui pourrait expliquer en partie la survenue des troubles neurologiques⁴. De même, ses propriétés hormonales de type œstrogénique et progestagénique, clairement établies dès la fin des années 1970 *in vivo* et *in vitro*¹⁵⁻¹⁹, pourraient être impliquées dans la survenue d'atteintes de la reproduction et du développement. De ce fait, depuis la diffusion en 1991 de l'expression « perturbateur endocrinien », le chlordécone a été logiquement inclus dans cette catégorie de substances.

L'objectif de cet article est de faire le point sur les principaux résultats acquis provenant d'études épidémiologiques destinées à identifier les risques sanitaires associés à l'exposition au chlordécone aux Antilles. Tout en assumant que l'approche épidémiologique n'est pas de nature à identifier des modes et/ou mécanismes d'actions, la vraisemblance biologique des associations sera discutée avec un regard particulier concernant les propriétés hormonales de la molécule.

Fertilité masculine

Une étude transversale réalisée en Guadeloupe entre 1999 et 2011 parmi des hommes salariés, dont la moitié dans le secteur agricole de la banane, a permis d'étudier la relation entre l'exposition au chlordécone et leur fertilité^{20,21}. Aucune association n'a été observée entre les concentrations plasmatiques en chlordécone et les paramètres du sperme (volume séminal, nombre, mobilité et morphologie des spermatozoïdes) ni avec le délai nécessaire à concevoir le dernier de leurs enfants nés vivants. Ces résultats ne sont pas surprenants compte tenu du niveau d'exposition constaté (<0,1 mg/L de sang), bien en dessous du seuil (>1 mg/L de sang) à partir duquel des atteintes spermatiques ont été rapportées chez les ouvriers de l'usine de fabrication du chlordécone à Hopewell⁶. Par ailleurs, quand bien même les participants eussent été fortement exposés dans le passé (la plupart des salariés du secteur bananier participant à cette étude ont été en contact professionnel avec le chlordécone avant 1993), la réversibilité des atteintes spermatiques après arrêt de l'exposition pourrait expliquer l'absence d'associations⁶. Les propriétés œstrogéniques du chlordécone ont été suggérées pour expliquer son action directe au niveau testiculaire sur les cellules de Sertoli (cellules qui assurent un rôle nourricier et protecteur pour le spermatozoïde en maturation) mais aussi indirecte au niveau de l'hypophyse en réduisant la sécrétion de l'hormone lutéinisante (dont l'une des fonctions est de stimuler la production de testostérone par les cellules testiculaires de Leydig)²².

Grossesse

Une cohorte mère-enfant (Timoun) a été mise en place en Guadeloupe pour étudier l'impact des expositions au chlordécone sur le déroulement et les pathologies

associées à la grossesse ainsi que sur le développement pré et post-natal des enfants. De 2004 à 2007, 1 068 femmes ont été incluses au cours de leur 3^e trimestre de grossesse. L'exposition maternelle au chlordécone a été estimée par son dosage dans le sang prélevé à l'occasion de l'accouchement.

Aucune association n'a été retrouvée entre l'exposition maternelle au chlordécone et le risque de survenue de diabète gestationnel ou de prééclampsie²³. Par contre, une association inverse a été observée avec le risque d'hypertension gestationnelle²³. Cette association négative pourrait être expliquée par un effet hypotensif du chlordécone en lien avec sa capacité à interagir avec le système nerveux sympathique²⁴ et/ou avec la progestérone^{16,18,19}, bien connus pour leur influence sur le tonus vasculaire.

L'exposition maternelle au chlordécone a été retrouvée positivement associée, et de manière significative, à un risque accru de prématurité (accouchement avant la 37^e semaine d'aménorrhée) ainsi qu'à une réduction de la durée de la grossesse²⁵. Ces associations ont été observées quel que soit le mode d'entrée au travail d'accouchement, spontané ou induit. La parturition est déclenchée par le raccourcissement et la dilatation du col de l'utérus, associés aux contractions utérines. La progestérone joue un rôle clé dans le maintien de la grossesse, et le traitement des femmes enceintes avec des antagonistes des récepteurs de la progestérone induit le travail à n'importe quel stade de la grossesse²⁶. Le chlordécone se lie aux récepteurs nucléaires et membranaires^{16,18,19} de la progestérone et stimule également leur synthèse¹⁶, un processus médié à son tour par les œstrogènes. Ces données suggèrent que la diminution de la durée de gestation en lien avec l'exposition au chlordécone pourraient être reliée aux propriétés œstrogéniques et/ou progestagéniques de la molécule.

Développement psychomoteur

Tenant compte des effets neurologiques, comportementaux et moteurs observés lors d'une exposition prénatale mais aussi périnatale au chlordécone chez l'animal de laboratoire, une attention particulière a été portée à ces aspects chez les nourrissons issus de la cohorte Timoun. À l'âge de 7 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (estimée par son dosage dans le sang de cordon) a été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score de préférence visuelle pour la nouveauté ainsi qu'à un plus faible score sur l'échelle du développement de la motricité fine²⁷. À ce même âge, l'exposition post-natale, estimée par la consommation de denrées alimentaires contaminées, a été retrouvée associée (à la limite de la signification statistique) à une réduction de la vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle et à une réduction de la préférence visuelle pour la nouveauté²⁷. Chez ces enfants et à l'âge de 18 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (sang du cordon) a également été retrouvée associée de manière significative à une réduction du score estimant la motricité fine²⁸. Une analyse stratifiée par sexe a montré que cette association était restreinte

aux enfants de sexe masculin. Il est à noter que, aussi bien à l'âge de 7 mois qu'à l'âge de 18 mois, l'exposition post-natale au chlordécone *via* l'allaitement (estimée par le dosage du chlordécone dans le lait maternel) n'est apparue associée à aucun des aspects du développement évalués^{27,28}. Les associations observées (préférences visuelles, motricité fine) à 7 et 18 mois sont à rapprocher à l'appauvrissement de la mémoire à court terme et aux tremblements d'intention constatés chez les ouvriers exposés professionnellement au chlordécone à Hopewell^{5,6}. Ces effets pourraient être expliqués par la capacité du chlordécone à inhiber des ATPases cérébrales et à interagir avec la capture, sécrétion ou transport de divers neurotransmetteurs^{4,24}. Par ailleurs, le fait que l'association à des moins bons scores de motricité fine à 18 mois soit restreinte aux enfants de sexe masculin est compatible avec les propriétés hormonales œstrogéniques du chlordécone et cohérent avec certains effets différentiels en fonction du sexe constatés au cours du développement dans des études expérimentales chez l'animal de laboratoire²⁹.

Fonction thyroïdienne

Bien que le chlordécone ne soit pas connu à ce jour pour affecter le système thyroïdien, l'exposition prénatale au chlordécone a été retrouvée associée à une augmentation de la concentration circulante en hormone thyroïdienne (TSH, produite par l'hypophyse et régulant la sécrétion des hormones thyroïdiennes) chez le nourrisson à l'âge de 3 mois³⁰. Les concentrations en TSH ont été retrouvées associées positivement avec les scores de motricité à l'âge de 18 mois ; cependant, la prise en compte de la TSH dans les modèles statistiques ne modifie pas l'association négative entre l'exposition prénatale au chlordécone et les scores de motricité fine à l'âge de 18 mois. Cela semble indiquer que la TSH n'intervient pas dans la voie causale reliant l'exposition prénatale au chlordécone aux moins bons scores de motricité fine. L'exposition postnatale au chlordécone (estimée par la mesure de sa concentration dans le lait chez les mères allaitantes à 3 mois) apparaît, en revanche, associée à une diminution des fractions libres (biologiquement actives) des hormones thyroïdiennes triiodothyronine (fT3) chez les deux sexes, thyroxine (fT4) uniquement chez les filles³⁰. Ni la fT3 ni la fT4 ne sont associées aux scores de motricité fine à l'âge de 18 mois. Ces observations suggèrent que les expositions périnatales au chlordécone pourraient impacter l'axe thyroïdien, sans que nous en connaissions actuellement les conséquences éventuelles.

Développement staturo-pondéral

L'exposition prénatale au chlordécone (mesurée dans le sang du cordon) n'apparaît pas associée à une modification du poids de l'enfant à la naissance³¹. Cependant, une diminution du poids de naissance, selon une relation dose-effet non monotone en U, a été observée chez les enfants dont la mère

présentait un gain de poids gestationnel élevé ou bien excessif selon les critères de l'*Institute of Medicine*³². L'exposition au chlordécone chez l'animal adulte de laboratoire induit une déplétion des réserves en graisses corporelles non expliquée par une diminution de l'apport calorique alimentaire³³. Les œstrogènes ainsi que la progestérone jouent un rôle majeur dans la redistribution des lipides au cours de la grossesse³⁴. Il est donc possible que les propriétés œstrogéniques et progestagéniques du chlordécone interviennent dans les interactions observées entre poids de l'enfant et le gain de poids des mères au cours de la grossesse.

Lors du suivi des enfants dès leur naissance et jusqu'à l'âge de 18 mois, l'exposition prénatale au chlordécone (sang de cordon) a été retrouvée associée à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé chez les garçons uniquement à l'âge de 3 mois, alors que chez les filles une association similaire a été constatée à 7 et 18 mois³⁵. Tant chez les filles que chez les garçons, l'augmentation de l'IMC est expliquée principalement par une réduction de la taille. Inversement, l'exposition post-natale, qu'elle soit estimée par la concentration en chlordécone dans le lait à 3 mois ou par l'estimation de l'apport journalier en chlordécone dans l'alimentation, est associée à un IMC plus faible, expliqué par une réduction de la taille et du poids³⁰. Malheureusement, les effectifs restreints n'ont pas permis d'effectuer une analyse différentielle par sexe.

On ignore par quels mécanismes biologiques le chlordécone pourrait affecter les caractéristiques staturo-pondérales de l'enfant. Étant donné que les modifications de l'IMC (dans le sens d'une augmentation) en lien avec l'exposition prénatale sont reliées à une diminution de la taille davantage qu'à l'augmentation du poids, il est possible d'évoquer ici encore les propriétés œstrogéniques du chlordécone de par le rôle des œstrogènes sur la croissance osseuse³⁶. Pour ce qui concerne la diminution de l'IMC en lien avec l'exposition postnatale au chlordécone, il est important de noter que l'apport calorique dans le régime alimentaire de l'enfant, qui n'a pu être pris en compte dans cette étude, pourrait constituer un facteur important de confusion. En effet, les principaux aliments contaminés et contributeurs à l'exposition au chlordécone chez les nourrissons et jeunes enfants sont des produits locaux, tels que des légumes racines à faible index glycémique et des poissons³⁷ ; il se pourrait donc que ce type d'alimentation (tout comme l'allaitement prolongé jusqu'à 3 mois) puisse entraîner un moindre apport calorique comparativement à une alimentation transformée, plus calorique et non contaminée par le chlordécone.

Cancer de la prostate

En raison du caractère cancérigène et des propriétés hormonales du chlordécone, une attention particulière a été portée sur son implication éventuelle dans la survenue du cancer de la prostate, une pathologie hormonodépendante et dont l'incidence est

particulièrement élevée aux Antilles, en lien avec les origines subsahariennes de la population. Une étude de type cas-témoins en population générale a été réalisée en Guadeloupe (Karuprostate) au cours de la période 2004-2007. Elle a comparé 709 cas incidents de cancer de la prostate à 723 témoins³⁸. Une association positive significative a été retrouvée entre l'exposition au chlordécone, estimée par la mesure de sa concentration plasmatique, et le risque de survenue d'un cancer de la prostate. Une association similaire, également significative, a été observée en utilisant un indicateur cumulé d'exposition au chlordécone (intégrant la mesure de sa concentration plasmatique et la durée de résidence aux Antilles depuis 1973, date d'introduction du chlordécone dans ces territoires)³⁸. Ces associations ne sont pas modifiées par la prise en compte d'autres polluants persistants tels que le DDE (principal métabolite du DDT) et les polychlorobiphényles³⁹.

Bien que la croissance de la prostate saine et tumorale soit sous la dépendance des hormones androgènes, il est maintenant reconnu que les œstrogènes ont également un rôle majeur dans la survenue du cancer de la prostate⁴⁰. Les propriétés œstrogéniques du chlordécone ont été bien établies *in vivo* et *in vitro*¹⁵⁻¹⁸. Il agit comme agoniste des récepteurs α des œstrogènes (ER α) mais aussi comme antagoniste des récepteurs β (ER β)^{41,42}. La stimulation des ER α favorise la prolifération cellulaire, l'inflammation et la transformation tumorale, alors que celle des ER β inhibe ces processus⁴³. Ces récepteurs étant présents dans la prostate humaine, leur liaison au chlordécone pourrait ainsi résulter en une balance globale facilitant la prolifération cellulaire, laquelle, couplée aux propriétés de la molécule en tant que promoteur tumoral, favoriserait le développement tumoral. De plus, le chlordécone *via* sa liaison à ER α favorise *in vitro* et *in vivo* l'angiogenèse⁴⁴, une étape critique dans le processus de la promotion tumorale. Le chlordécone possède également la capacité de se fixer au récepteur œstrogénique membranaire GPR30⁴⁵ et d'activer cette voie de signalisation non-génomique impliquée par ailleurs dans la progression du cancer de la prostate⁴⁰.

Discussion

Le chlordécone est une molécule qui présente des caractéristiques hormonales indéniables (et bien documentées) de par sa capacité à induire expérimentalement *in vivo* des effets directement imputables aux œstrogènes et, *in vitro*, à se fixer à divers récepteurs aux œstrogènes et à la progestérone en les activant ou les inhibant. De ce fait, il est considéré comme étant un perturbateur endocrinien.

Cependant, la catégorisation d'une substance en tant que perturbateur endocrinien, quelle que soit la déclinaison sémantique de cette expression, est loin d'être suffisante pour attribuer à un mode d'action hormonal la responsabilité de la survenue d'un effet néfaste pour la santé, quand bien même l'exposition de la substance serait associée à un tel effet. Il faut garder à l'esprit

que les hormones, et en particulier les stéroïdiennes, ont des effets pléiotropiques de par leur implication dans de nombreuses, pour ne pas dire toutes les fonctions physiologiques. Pour autant, la présence d'un mode d'action hormonal n'implique pas une atteinte de ces fonctions et leur engagement systématique dans un processus physiopathologique conduisant à un effet néfaste. Qui plus est, d'autres modes d'actions peuvent être impliqués ; c'est le cas notamment avec le chlordécone, de par sa capacité à interagir avec la signalisation neuronale au niveau central ou périphérique.

C'est donc au cas par cas, en tenant compte de l'état des connaissances et de son évolution, qu'un jugement de vraisemblance reliant un mode d'action à un effet néfaste peut être apporté. Ainsi, par exemple, on peut avancer comme hypothèse raisonnable que les propriétés du chlordécone puissent être impliquées de très près dans le risque accru de prématurité en raison du rôle majeur des œstrogènes, et surtout de la progestérone, dans la parturition. Pour ce qui est du développement psychomoteur du nourrisson, il ne fait aucun doute que les œstrogènes jouent un rôle critique dans la plasticité cérébrale. À cet égard, il est légitime d'évoquer les propriétés œstrogéniques du chlordécone. Pour autant, on ne peut exclure sa capacité à interagir avec la signalisation neuronale elle-même. Finalement, en considérant les propriétés cancérogènes, œstrogéniques et proangiogéniques du chlordécone, on dispose de plusieurs éléments conférant une certaine plausibilité biologique aux associations observées en lien avec la survenue du cancer de la prostate. Toutefois, la complexité et la connaissance imparfaite des mécanismes biologiques mis en jeu dans le processus conduisant au cancer doivent nous imposer une certaine prudence avant de conclure définitivement sur le ou les modes d'action du chlordécone.

Dans l'état actuel des connaissances, les modes d'actions susceptibles d'expliquer les effets sanitaires observés en lien avec les expositions environnementales au chlordécone sont résumés dans le tableau ci-après. Toutefois, on ne peut anticiper la découverte de nouveaux modes d'action biologique du chlordécone grâce à des avancées de la recherche expérimentale. Même en ne tenant compte que des modes d'actions déjà identifiés, l'éventail des conséquences sanitaires potentielles entraînées par la pollution environnementale aux Antilles est encore loin d'avoir été exploré. Parmi les études épidémiologiques précédemment citées, certaines se poursuivent actuellement. C'est le cas de la cohorte Timoun, où les données obtenues lors du suivi à l'âge de 7 ans des enfants nés de la cohorte, notamment sur le plan du développement staturo-pondéral, sexuel, neurocomportemental et cardio-métabolique, sont en cours d'exploitation. Le suivi des enfants à l'âge de la puberté (11-13 ans), notamment sur le plan staturo-pondéral et sexuel, est en cours de mise en place. Le rôle potentialisateur éventuel du chlordécone sur l'évolution des hépatites chroniques actives (induites par des agents hépatotoxiques tels que l'alcool ou les virus des hépatites B et C) a fait l'objet d'une étude épidémiologique dont les données obtenues sont

Modes d'actions susceptibles d'expliquer les principales associations observées en lien avec les expositions environnementales au chlordécone

Fonctions ou pathologies étudiées	Associations observées	Modes d'actions possibles
Hommes		
Fertilité masculine	Absence d'association avec les paramètres du sperme [20]	–
Cancer de la prostate	Augmentation du risque de survenue [38]	Propriétés hormonales œstrogéniques
Femmes enceintes		
Diabète gestationnel	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	–
Prééclampsie	Absence d'association avec le risque de survenue [23]	
Hypertension gestationnelle	Diminution du risque de survenue [23]	Propriétés hormonales progestagéniques. Interaction avec le système nerveux sympathique
Prématurité	Augmentation du risque de survenue [25]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques
Nourrissons*		
Hormones thyroïdiennes à 3 mois	Augmentation de la TSH circulante [30]	Inconnu
Vitesse d'acquisition de la mémoire visuelle à 7 mois	Diminution du score [27]	Propriétés hormonales œstrogéniques. Inhibition des ATPases cérébrales. Interaction avec les neurotransmetteurs.
Motricité fine à 7 et 18 mois	Diminution du score [27,28]	
Poids de naissance	Diminution du poids de naissance si gain de poids gestationnel élevé ou excessif [31]	Propriétés hormonales œstrogéniques et progestagéniques.
Croissance staturo-pondérale	Augmentation de l'IMC chez les garçons à 3 mois et chez les filles à 7 et 18 mois [35]	Propriétés hormonales œstrogéniques

* Exposition prénatale au chlordécone.

en cours d'analyse statistique. D'autres études ont été initiées et en cours de réalisation, notamment la reconstitution d'une cohorte historique de travailleurs du secteur bananier, en Guadeloupe et en Martinique, exposés professionnellement au chlordécone de 1973 et 1993. L'objectif de cette cohorte est de comparer les causes de décès, notamment par cancer, entre cette population et la population générale. Finalement, de nouvelles études sont en cours de mise en place et sont destinées à estimer le risque de récurrence du cancer de la prostate après traitement ainsi que les risques de survenue du cancer du sein et de myélome multiple en lien avec les expositions au chlordécone.

Conclusion

Les populations des Antilles françaises sont confrontées à une situation de pollution environnementale majeure à un perturbateur endocrinien emblématique, dont les propriétés hormonales ont été bien établies il y a près de 40 ans. De telles propriétés peuvent expliquer certains des risques sanitaires mis en évidence dans les travaux épidémiologiques menés à ce jour. Les connaissances acquises, tout comme celles qui interviendront à l'avenir, devraient contribuer à une meilleure appréciation des dangers et des risques des polluants environnementaux en général et de ceux qualifiés de perturbateurs endocriniens en particulier. ■

Références

[1] Numéro thématique – Chlordécone aux Antilles : bilan actualisé des risques sanitaires. Bull Epidémiol Hebd. 2011; (3-4-5):21-48. <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications->

[et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2011/BEH-n-03-05-2011](http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-)

[2] Snegaroff J. Organochlorinated insecticide residues in the grounds and the rivers of the banian area of Guadeloupe. *Phytiat Phytopharm.* 1997;(26):251-68.

[3] Kermarrec A. Niveau de la contamination des chaînes biologiques en Guadeloupe : pesticides et métaux lourds, 1979-1980. Paris: Inra, 1980. 155 p.

[4] Faroon O, Kueberuwa S, Smith L, De Rosa C. ATSDR evaluation of health effects of chemicals. II. Mirex and chlordécone: health effects, toxicokinetics, human exposure, and environmental fate. *Toxicol Ind Health.* 1995;11(6):1-203.

[5] Cannon SB, Veazey Jr JM, Jackson RS, Burse VW, Hayes C, Straub WE, *et al.* Epidemic kepone poisoning in chemical workers. *Am J Epidemiol.* 1978;107(6):529-37.

[6] Cohn WJ, Boylan JJ, Blanke RV, Fariss MW, Howell JR, Guzelian PS. Treatment of chlordécone (Kepone) toxicity with cholestyramine. Results of a controlled clinical trial. *N Engl J Med.* 1978;298(5):243-8.

[7] Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and memory in the rat on a multiple measure passive avoidance task. *Neurotoxicology.* 1982;3(2):27-44.

[8] Mactutus CF, Tilson HA. Neonatal chlordécone exposure impairs early learning and retention of active avoidance in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1984;6(1):75-83.

[9] Mactutus CF, Unger KL, Tilson HA. Evaluation of neonatal chlordécone neurotoxicity during early development: Initial characterization. *Neurobehav Toxicol Teratol.* 1984;6(1):67-73.

[10] Mactutus CF, Tilson HA. Evaluation of long-term consequences in behavioral and/or neural function following neonatal chlordécone exposure. *Teratology.* 1985;31(2):177-86.

[11] Reuber MD. The carcinogenicity of kepone. *J Environ Pathol Toxicol.* 1979;2(3):671-86.

- [12] Sirica AE, Wilkerson CS, Wu LL, Fitzgerald R, Blanke RV, Guzelian PS. Evaluation of chlordecone in a two-stage model of hepatocarcinogenesis: A significant sex difference in the hepatocellular carcinoma incidence. *Carcinogenesis*. 1989;10(6):1047-54.
- [13] Curtis LR, Williams WL, Mehendale HM. Potentiation of the hepatotoxicity of carbon tetrachloride following preexposure to chlordecone (Kepone) in the male rat. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1979;51(2):283-93.
- [14] Tabet E, Genet V, Tiaho F, Lucas-Clerc C, Gelu-Simeon M, Piquet-Pellorce C, *et al*. Chlordecone potentiates hepatic fibrosis in chronic liver injury induced by carbon tetrachloride in mice. *Toxicol Lett*. 2016;255:1-10.
- [15] Palmiter RD, Mulvihill ER. Estrogenic activity of the insecticide Kepone on the chicken oviduct. *Science*. 1978;201(4353):356-8.
- [16] Hammond B, Katzenellenbogen BS, Krauthammer N, McConnell J. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone (Kepone) and interaction with uterine estrogen receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1979;76(12):6641-5.
- [17] Eroschenko VP. Estrogenic activity of the insecticide chlordecone in the reproductive tract of birds and mammals. *J Toxicol Environ Health*. 1981;8(5-6):731-42.
- [18] Vonier PM, Crain DA, McLachlan JA, Guillette LJ Jr, Arnold SF. Interaction of environmental chemicals with the estrogen and progesterone receptors from the oviduct of the American alligator. *Environ Health Perspect*. 1996;104(12):1318-22.
- [19] Das S, Thomas P. Pesticides interfere with the non-genomic action of progesterone on meiotic maturation by binding to its plasma membrane receptors on fish oocytes. *Endocrinology*. 1999;140(4):1953-6.
- [20] Multigner L, Kadhel P, Huc-Terki F, Thome JP, Janky E, Auger J. Exposure to chlordecone and male fertility in Guadeloupe (French West Indies). *Epidemiology*. 2006;17(6):S372.
- [21] Multigner L, Kadhel P, Pascal M, Huc-Terki F, Kercret H, Massart C, Janky E, Auger J, Jégou B. Parallel assessment of male reproductive function in workers and wild rats exposed to pesticides in banana plantations in Guadeloupe. *Environ Health*. 2008;7:40.
- [22] McCall RD, Eroschenko VP. Ultrastructural abnormalities in the germinal epithelium of adult quail testes following insecticide chlordecone exposure. *Toxicology*. 1988;48(2):177-89.
- [23] Saunders L, Kadhel P, Costet N, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, *et al*. Hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus among French Caribbean women chronically exposed to chlordecone. *Environ Int*. 2014;68:171-6.
- [24] Tilson HA, Hong JS, Gerhart JM, Walsh TJ. Animal models in neurotoxicology: The neurobehavioral effects of chlordecone (Kepone). In: Thompson T, Dews PB, Barrett JE, editors. *Neurobehavioral pharmacology*. Hillsdale: Lawrence Erlbaum Assoc. 1987;8: 249-73.
- [25] Kadhel P, Monfort C, Costet N, Rouget F, Thomé JP, Multigner L, *et al*. Chlordecone exposure, length of gestation, and risk of preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2014;179(5):536-44.
- [26] Chwalisz K, Garfield RE. Antiprogestins in the induction of labor. *Ann NY Acad Sci*. 1994;734:387-413.
- [27] Dallaire R, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, Guldner L, *et al*. Cognitive, visual, and motor development of 7-month-old Guadeloupean infants exposed to chlordecone. *Environ Res*. 2012;118:79-85.
- [28] Boucher O, Simard MN, Muckle G, Rouget F, Kadhel P, Bataille H, *et al*. Exposure to an organochlorine pesticide (chlordecone) and development of 18-month-old infants. *Neurotoxicology*. 2013;35:162-8.
- [29] Cooper JR, Vodick MJ, Gordon JH. Effects of perinatal Kepone exposure on sexual differentiation of the rat brain. *Neurotoxicology*. 1985;6(1):183-90.
- [30] Cordier S, Bouquet E, Warembourg C, Massart C, Rouget F, Kadhel P, *et al*. Perinatal exposure to chlordecone, thyroid hormone status and neurodevelopment in infants: The Timoun cohort study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Res*. 2015;138:271-8.
- [31] Hervé D, Costet N, Kadhel P, Rouget F, Monfort C, Thomé JP, *et al*. Prenatal exposure to chlordecone, gestational weight gain, and birth weight in a Guadeloupean birth cohort. *Environ Res*. 2016;151:436-444.
- [32] Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: What obstetrician/gynecologists should know. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009;21(6):521-6.
- [33] Klingensmith JS, Mehendale HM. Chlordecone-induced fat depletion in the male rat. *J Toxicol Environ Health*. 1982;10(1):121-9.
- [34] Brown LM, Clegg DJ. 2010. Central effects of estradiol in the regulation of food intake, body weight, and adiposity. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010;122(1-3):65-73.
- [35] Costet N, Pelé F, Comets E, Rouget F, Monfort C, Bodeau-Livinec F, *et al*. Perinatal exposure to chlordecone and infant growth. *Environ Res*. 2015;142:123-34.
- [36] Lee PA, Witchel SF. The influence of estrogen on growth. *Curr Opin Pediatr*. 1997;9(4):431-6.
- [37] Seurin S, Rouget F, Reninger JC, Gillot N, Loynet C, Cordier S, *et al*. Dietary exposure of 18-month-old Guadeloupean toddlers to chlordecone. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2012;63(3):471-9.
- [38] Multigner L, Ndong JR, Giusti A, Romana M, Delacroix-Maillard H, Cordier S, *et al*. Chlordecone exposure and risk of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(21):3457-62.
- [39] Emeville E, Giusti A, Coumoul X, Thomé JP, Blanchet P, Multigner L. Associations of plasma concentrations of dichlorodiphenyldichloroethylene and polychlorinated biphenyls with prostate cancer: A case-control study in Guadeloupe (French West Indies). *Environ Health Perspect*. 2015;123(4):317-23.
- [40] Bonkhoff H. Estrogen receptor signaling in prostate cancer: Implications for carcinogenesis and tumor progression. *Prostate*. 2018;78(1):2-10.
- [41] Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, *et al*. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-63.
- [42] Lemaire G, Mnif W, Mauvais P, Balaguer P, Rahmani R. Activation of alpha- and beta-estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci*. 2006;79(12):1160-9.
- [43] Ellem SJ, Risbridger GP. The dual, opposing roles of estrogen in the prostate. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1155:174-86.
- [44] Clere N, Lauret E, Malthiery Y, Andriantsitohaina R, Faure S. Estrogen receptor alpha as a key target of organochlorines to promote angiogenesis. *Angiogenesis*. 2012;15(4):745-60.
- [45] Thomas P, Dong J. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: A potential novel mechanism of endocrine disruption. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;102(1-5):175-9.

Citer cet article

Multigner L, Rouget F, Costet N, Monfort C, Blanchet P, Kadhel P, *et al*. Chlordécone : un perturbateur endocrinien emblématique affectant les Antilles françaises. *Bull Epidémiol Hebd*. 2018;(22-23):480-5. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_4.html

LE CENTRE ARTEMIS, PLATEFORME D'ÉVALUATION ET DE PRÉVENTION DE LA SANTÉ ENVIRONNEMENTALE DÉDIÉE À LA REPRODUCTION, BORDEAUX. BILAN DE LA PREMIÈRE ANNÉE D'ACTIVITÉ 2016-2017

// THE ARTEMIS CENTER: AN ENVIRONMENTAL HEALTH PLATFORM DEDICATED TO REPRODUCTION, BORDEAUX (FRANCE). REPORT OF THE FIRST YEAR OF ACTIVITY 2016-2017

Fleur Delva¹ (fleur.delva@chu-bordeaux.fr), Sandrine Coquet², Guyguy Manangama¹, Raphaëlle Teyssière¹, Patrick Brochard¹, Loïc Sentilhes¹

¹ Centre hospitalier universitaire, Bordeaux, France

² Santé publique France, Cellule d'intervention en région Nouvelle Aquitaine, Bordeaux, France

Soumis le 16.10.2017 // Date of submission: 10.16.2017

Résumé // Abstract

Contexte – Des sociétés savantes de gynécologie et d'obstétrique appellent à identifier et réduire les expositions environnementales en intégrant la santé environnementale dans les soins et en plaidant pour des politiques de prévention des expositions environnementales. En 2016, le Centre Artemis (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement), plateforme de prévention de la santé environnementale dans le domaine de la reproduction, s'est mis en place au CHU de Bordeaux, en partenariat avec l'Agence régionale de santé Nouvelle Aquitaine, l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) et Santé publique France.

Objectifs du Centre Artemis – Évaluer les expositions environnementales et professionnelles chez des personnes présentant des troubles de la reproduction et leur proposer des mesures de prévention permettant de réduire l'exposition à ces facteurs de risque.

Mode de fonctionnement – Les patients sont pris en charge sur des critères cliniques (troubles de la fertilité, pathologies de la grossesse, malformations congénitales) par une équipe pluridisciplinaire (médecin, infirmière, ingénieur en santé environnementale). La prise en charge comprend une consultation médicale ainsi qu'un entretien infirmier protocolisé. Une analyse par un ingénieur des expositions environnementales et professionnelles est réalisée, permettant de proposer des mesures de prévention ciblées.

Résultats – Au 1^{er} septembre 2017, après une année de fonctionnement, 214 couples avaient bénéficié d'une prise en charge au Centre Artemis. Concernant les expositions professionnelles, 150 patients (70,1%) occupaient un emploi au jour de la consultation, dont 61,3% (n=92) pour lesquels une exposition professionnelle à au moins un facteur de risque sur la reproduction était suspectée. En milieu extraprofessionnel, il est fréquent de n'identifier qu'une circonstance d'exposition, documentée dans la littérature scientifique comme potentiellement exposante à un ou plusieurs composés reprotoxiques. Les actions de prévention proposées sont expliquées et ciblées selon les activités décrites par les patients.

Conclusion – La mise en place du Centre Artemis est une action innovante pour laquelle une démarche d'évaluation est engagée en 2018. D'autres centres du même type se mettent en place en France actuellement, avec une réflexion commune partagée.

Context – Learned societies of obstetrics and gynecology call for timely action to prevent exposure to toxic environmental chemicals and make environmental health part of health care. The Artemis Center is an innovative platform developed at Bordeaux University Hospital, in partnership with the Nouvelle Aquitaine Regional Health Agency (ARS), the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety (ANSES), and the French National Public Health Agency (Santé publique France).

The Center's objectives – To assess environmental and occupational exposures and to offer prevention measures to patients with disorders of reproduction.

The Center's operating mode – Patients with infertility, pregnancy pathology and congenital malformation are taken care of by a multidisciplinary team (physician, environmental health engineer and nurses). Health care consists of one medical consultation and formalized nurse interview that allow an analysis of environmental and professional exposures by an engineer to propose targeted prevention measures.

Results – As of September 2017, a year after its launch, 214 couples have been included in the program in the Artemis Center. Concerning occupational exposures, 150 patients (70.1%) were employed on the day of the consultation, including 61.3% (n=92) with suspected occupational exposure to a reproduction risk factor. In nonprofessional settings, it is common to identify only one circumstance of exposure, documented in the scientific literature as potentially exposing one or more reprotoxic compounds. The preventive actions proposed are explained and targeted according to the activities described by the patients.

Conclusion – The establishment of the Artemis Center is an innovative action for which an evaluation process is launched in 2018. Other centers are being set up in France with a shared common reflection.

Mots-clés : Reproduction, Environnement, Prévention
// **Keywords:** Reproduction, Environment, Prevention

Introduction

L'exposition environnementale professionnelle ou extraprofessionnelle à des substances chimiques est reconnue comme pouvant interférer avec la reproduction (troubles de la fertilité, pathologies de la grossesse, anomalies du développement). Ces dernières années, de nombreux travaux de recherche ont été publiés dans ce domaine. Ces travaux ont été synthétisés par des autorités publiques ou des organismes de recherche reconnus pour la qualité de leurs travaux. Deux expertises collectives de l'Inserm ont été publiées : en 2011 sur le thème de la reproduction et de l'environnement¹ et en 2013 sur les pesticides et leurs effets sur la santé². En 2012, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié un rapport sur les effets pour l'homme de l'exposition aux perturbateurs endocriniens chimiques³. En 2015, la Fédération internationale de gynécologie et obstétrique a recommandé la mise en place de politiques pour la prévention des expositions environnementales à des produits chimiques⁴. L'exposition à ces substances peut entraîner à court terme des troubles de la reproduction ou des pathologies de la grossesse^{1,5-7}, mais aussi d'autres effets de santé à plus long terme comme sur le développement psychomoteur ou la survenue de cancers⁸.

Dans la littérature scientifique, une visite préconceptionnelle est recommandée pour rechercher les expositions environnementales au tabac et à l'alcool, ainsi que pour évaluer des expositions environnementales pouvant survenir en milieu professionnel et extraprofessionnel⁹. L'analyse des expositions environnementales (survenant dans la vie privée et en milieu professionnel) associées à un risque chimique ou physique est une tâche complexe et longue nécessitant une approche pluridisciplinaire. En pratique clinique, les cliniciens n'ont pas la possibilité de rechercher ces expositions. Ainsi, dans une étude réalisée aux États-Unis, moins de 20% des obstétriciens et internes en obstétrique interrogés rapportaient poser en routine des questions aux femmes enceintes sur leurs expositions environnementales¹⁰. Jusqu'à maintenant, en France, les cliniciens pouvaient faire appel aux centres antipoison. En 2016, le Centre Artemis (Aquitaine Reproduction Enfance Maternité et Impact en Santé environnement) a été mis en place au CHU de Bordeaux. L'objectif de cet article est d'en présenter les partenariats et le contexte institutionnel, ses objectifs, son mode de fonctionnement ainsi que les premiers résultats après un an de fonctionnement.

Contexte institutionnel et partenariats du Centre Artemis

Le développement du Centre Artemis s'inscrit dans une dynamique nationale et locale, notamment dans

les axes et objectifs du Plan national santé environnement 2015-2019 relatifs aux perturbateurs endocriniens, aux risques reprotoxiques, aux femmes enceintes, aux initiatives locales de santé environnement et aux actions d'information, communication et formation. Le projet s'inscrit également dans le Plan régional santé environnement Nouvelle Aquitaine, signé le 11 juillet 2017.

En outre, l'Agence régionale de santé (ARS) Nouvelle Aquitaine porte une stratégie régionale de prévention et promotion de la santé environnementale centrée sur la petite enfance, incluant les femmes enceintes. Cette stratégie, qui témoigne d'une priorité de travail pour l'ARS, vise à réduire la présence de substances toxiques dans l'environnement intérieur (cosmétiques, produits d'entretien et de bricolage, contenants alimentaires, ameublement), développer, chez les parents comme chez les professionnels de la petite enfance, des aptitudes et attitudes bénéfiques pour la santé des jeunes enfants et favoriser la prise de conscience de cet enjeu dans les politiques publiques.

Objectifs du Centre Artemis

Les objectifs du Centre Artemis sont :

- d'évaluer les expositions environnementales et professionnelles chez des patients présentant des troubles de la fertilité, des pathologies de la grossesse ou des parents d'enfants nés avec des malformations congénitales ;
- de proposer des mesures de prévention permettant de réduire l'exposition à ces facteurs de risque ;
- de sensibiliser les professionnels de santé à la santé environnementale.

Mode de fonctionnement

Critères de prise en charge des patients au Centre Artemis

Les critères de prises en charge ont été établis après une revue de la littérature scientifique et concertation avec les cliniciens du CHU de Bordeaux. Sont adressés au Centre Artemis, les patients présentant les pathologies suivantes sans étiologie retrouvée :

- troubles de la fertilité :
 - oligo-astheno-tératozoospermie ;
 - insuffisance ovarienne débutante non liée à l'âge : aménorrhée primaire ou secondaire de plus de 4 mois associée à une augmentation de la concentration sérique de FSH (>40 IU/mL) chez une femme de moins de 40 ans ;
 - endométriose sévère (stade III et IV).

- pathologies de la grossesse :
 - fausses couches spontanées multiples (>3) ;
 - mort *in utero* ou interruption médicale de grossesse ;
 - prématurité sévère inférieure à 32 semaines d'aménorrhée (SA) ; rupture prématurée des membranes au 2^e trimestre de grossesse ;
 - retard de croissance intra-utérin, né avant 34 SA pour un retard de croissance intra-utérin (RCIU) <3^e percentile.
- malformations congénitales chez le fœtus ou l'enfant.

Les effets de santé sélectionnés ne sont pas spécifiques d'une exposition aux perturbateurs endocriniens mais à tous les facteurs de risque sur la reproduction (physiques, chimiques, organisationnels...). Ils ont été définis soit parce qu'une association avec des facteurs de risque environnementaux et la pathologie est retrouvée dans la littérature scientifique (exemple : oligo-astheno-tératozoospermie), soit parce que les cliniciens se retrouvent souvent sans aucune étiologie dans ces pathologies (exemple : malformation congénitale rénale).

Dans la phase actuelle, les médecins du CHU de Bordeaux et de la Maison de santé protestante de Bordeaux Bagatelle adressent leurs patients au Centre Artemis dans le cadre de leur prise en charge clinique. Pour les patients vus en consultation, le clinicien élabore une fiche qu'il adresse au Centre Artemis, qui contacte le patient. Pour les patients hospitalisés, un circuit a été mis en place avec les cliniciens permettant aux infirmières du Centre Artemis de proposer la prise en charge au lit du malade. À terme, cette prise en charge devrait pouvoir être proposée à tous les patients de la région.

Prise en charge environnementale

La prise en charge au Centre Artemis se fait sur prescription médicale du clinicien gynécologue-obstétricien ou pédiatre pour des patients correspondants aux critères de prise en charge.

Consultation initiale avec un médecin

Les patients sont accueillis par le médecin du Centre Artemis qui leur explique la prise en charge environnementale multidisciplinaire (médecine du travail, médecin de santé publique, toxicologue, gynécologue-obstétricien, pédiatre). L'objectif de cette prise en charge est d'initier, en cas d'exposition environnementale, des actions de prévention. L'enquête environnementale se fait de manière poussée sur la période actuelle ainsi que sur la période périconceptionnelle et conceptionnelle pour identifier des expositions qui devraient être supprimées. Toutefois, l'enquête cherche aussi à identifier des expositions environnementales plus anciennes ayant pu favoriser la survenue de la pathologie.

Entretien infirmier protocolisé

Les patients ont ensuite un entretien avec une infirmière formée en santé environnementale. Cet entretien,

en plus de l'interrogatoire sur les caractéristiques cliniques des patients, est un recueil d'informations destinées à identifier à partir des situations d'expositions des patients en milieu professionnel et extra-professionnel, les expositions à l'ensemble des facteurs de risque environnementaux sur la reproduction identifiés après revue de bases dédiées réglementaires et non réglementaires et de la littérature scientifique. La période d'investigation débute l'année précédant la grossesse ou l'année précédant le début de l'essai de conception en cas d'infertilité. L'entretien infirmier protocolisé entre dans le profil de compétence de l'infirmière, dans l'esprit de la loi de Santé et dans le cadre réglementaire du Code du travail. Il est composé d'un questionnaire standardisé comprenant les différentes parties suivantes :

- 1) identification des facteurs de risque extra-professionnels :
 - dans la résidence,
 - autour de la résidence,
 - activités non professionnelles en dehors de la résidence ;
- 2) identification des facteurs de risque professionnels :
 - activités spécifiques actuelles,
 - activités antérieures.

Lors de l'entretien, des messages de prévention adaptés sont délivrés par l'infirmière.

Compte rendu initial

Un ingénieur en santé-environnement analyse l'entretien infirmier protocolisé afin d'identifier de possibles expositions à des facteurs de risque professionnels et extraprofessionnels avérés sur la reproduction. Une géolocalisation systématique de l'adresse des patients est réalisée afin d'identifier de possibles expositions environnementales (recherche de toutes les activités industrielles et zones agricoles). Chaque dossier est discuté lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire avec les médecins, les infirmiers et l'ingénieur en santé-environnement. Un compte rendu initial est rédigé avec la mise en place d'un protocole de suivi et des premières préconisations prescrites. Ce compte rendu est envoyé au médecin ayant adressé le patient, médecin traitant ainsi que tout autre médecin désigné par le patient (par exemple : médecin du travail). Selon les résultats du bilan clinique et du bilan d'exposition environnementale, des examens de biométrie (plombémie) et/ou investigations complémentaires peuvent compléter le bilan.

Investigations complémentaires

En milieu professionnel, le médecin du travail du patient est sollicité pour l'évaluation des expositions en milieu professionnel. En milieu extraprofessionnel, une investigation est réalisée en cas de mésusage manifeste de produits chimiques (fréquence d'utilisation quotidienne ou quasi-quotidienne, recours à des produits professionnels ou achetés à l'étranger ou sur Internet, usage à d'autres fins que celles recommandées...). Les références exactes des produits utilisés sont demandées,

ce qui permet d'obtenir la fiche de données de sécurité (FDS) auprès du fournisseur ou de contacter le centre antipoison si cela s'avère nécessaire.

Compte rendu de suivi

Un compte rendu de suivi est rédigé et envoyé au patient ainsi qu'à ses médecins avec l'ensemble de la synthèse de son bilan environnemental.

Le compte rendu résume dans sa dernière partie les actions prioritaires et complémentaires à mettre en œuvre suite à la prise en charge au Centre Artemis. Les actions prioritaires sont celles qui concernent la prévention, suite à l'identification dans l'environnement des patients de facteurs de risque avérés sur la reproduction à des niveaux d'exposition suffisants. Les actions complémentaires sont des actions de prévention adaptées aux comportements des patients, avec la distribution de supports. Ces actions de prévention peuvent bénéficier aux parents, à l'enfant à naître ou né, qui est souvent vulnérable, ainsi qu'à ses frères et sœurs.

Éthique

La prise en charge clinique des patients se fait sur prescription médicale avec leur consentement. À ce jour, il n'y a pas de projet de recherche associé nécessitant un consentement signé de leur part.

Concernant les problématiques d'anxiété soulevées par certains médecins lors de la mise en place du Centre Artemis, une évaluation va être réalisée sur l'année 2018 avec une psychologue.

Bilan de l'activité à un an de fonctionnement (01/09/2016 – 01/09/2017)

Au 1^{er} septembre 2017, 214 couples ont été pris en charge au Centre Artemis. Ils ont été reçus en consultation pour les motifs généraux suivant : pathologie de la grossesse (72 patientes), malformations congénitales (72 patientes), infertilité primaire ou secondaire (34 patients). La moyenne d'âge était de 33,1 ans pour les patients (minimum : 18 ans, maximum : 47 ans) et de 33,9 ans pour leurs conjoints (minimum : 18 ans, maximum : 53 ans).

Les données sur les expositions présentées ici concernent uniquement les expositions actuelles des patients sur lesquelles la mise en place d'actions de prévention s'appuie.

Au jour de la prise en charge, 25,5% des sujets (patients et conjoints) étaient fumeurs et 32,8% ex-fumeurs. La consommation moyenne des sujets fumeurs au jour de la consultation était de 11,9 cigarettes par jour (comprise entre 1 et 40 cigarettes par jour). La consommation totale moyenne de tabac chez les fumeurs et ex-fumeurs était de 8,5 paquets-années (1 à 84 paquets-années) ; l'âge moyen de début du tabagisme était de 16,2 ans. Une orientation vers des médecins tabacologues spécialistes a été proposée à l'ensemble des fumeurs ; des documents d'aide au sevrage ont été distribués.

Concernant l'alcool, 17,4% des sujets déclaraient ne jamais consommer d'alcool, les autres sujets occasionnellement ou fréquemment. Les données étaient manquantes pour 50 sujets (souvent pour cause d'absence du conjoint lors de l'entretien). Une sensibilisation sur la consommation d'alcool a été effectuée à destination des personnes ayant consommé de l'alcool pendant la période de conception et/ou la grossesse.

Concernant les expositions professionnelles, 150 patients (70,1%) occupaient un emploi au jour de la consultation, dont 61,3% (n=92) pour lesquels une exposition professionnelle à au moins un facteur de risque sur la reproduction était suspectée. Le principal facteur de risque détecté en milieu professionnel était les contraintes physiques ou organisationnelles (n=60).

Concernant le risque chimique, les expositions les plus fréquemment retrouvées étaient les produits phytosanitaires (n=15), les solvants organiques (n=7) et les médicaments (n=6). Les tableaux 1, 2 et 3 présentent les expositions professionnelles et extraprofessionnelles des patients selon leur pathologie. Les actions mises en place par le Centre Artemis, lorsque des expositions professionnelles à des agents reprotoxiques étaient suspectées chez le patient, pouvaient être une information du médecin du travail par le Centre Artemis pouvant entraîner un aménagement de poste, un message sur la nécessité de prendre contact avec le médecin du travail pour le prochain projet de grossesse, des conseils de prévention en milieu de travail (notamment à destination des travailleurs dépourvus de service de santé au travail).

Contrairement aux expositions professionnelles, il est difficile d'identifier des expositions extraprofessionnelles à des substances chimiques. En effet cela nécessite des investigations complémentaires longues et complexes (demande des références exactes des produits utilisés aux patients, demande des fiches de données de sécurité aux fournisseurs, analyse de composition...) qui n'aboutissent bien souvent qu'à une connaissance approximative de la composition du produit. En milieu extraprofessionnel, il est donc fréquent de n'identifier qu'une circonstance d'exposition, documentée dans la littérature scientifique comme potentiellement exposante à un ou plusieurs composés reprotoxiques. Les circonstances d'exposition les plus fréquemment identifiées étaient : les activités de ménage (n=129), l'utilisation de parfums d'ambiance, d'encens ou de bougies parfumées (n=122), l'utilisation de pesticides (n=61) et les circonstances d'expositions liées à l'environnement extérieur du domicile (n=17).

Des actions de prévention ont été mises en œuvre en milieu extraprofessionnel lorsque la présence d'un facteur de risque avéré sur la reproduction dans l'environnement du patient a été suspectée à la suite de l'entretien. Les principales situations d'exposition ayant déclenché ces actions préventives étaient : la présence attestée de plomb au domicile (n=6) ; des séjours dans des pays où la présence du virus Zika est démontrée (n=4) ; des mauvais usages

Tableau 1

Expositions professionnelles et circonstances d'exposition extraprofessionnelle des patients ayant consulté au Centre Artemis entre le 1^{er} septembre 2016 et le 1^{er} septembre 2017 pour troubles de la fertilité (N=34)

	Hommes (N=21) N (%)	Femmes (N=13) N (%)
Emploi en cours	19 (90,5)	12 (92,3)
Exposition professionnelle (N=19/N=12)	12 (63,1)	6 (50,0)
Contraintes physiques	1	3
Métaux	1	0
Solvants organiques	1	1
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	3	0
Rayonnements ionisants	1	0
Pesticides	7	1
Médicaments	0	2
Réactif chimique	0	1
Fumées de soudage	1	0
Monoxyde de carbone	1	0
Statut tabagique actuel		
Ex-fumeurs	2 (9,5)	5 (38,5)
Fumeurs	9 (42,9)	1 (7,7)
Non-fumeurs	10 (47,6)	7 (53,8)
Consommation actuelle d'alcool		
Jamais	3 (16,7)	2 (15,4)
Occasionnelle / Fréquente	15 (83,3)	11 (84,6)
	Ensemble N (%)	
Circonstances d'exposition extraprofessionnelle	34 (100)	
Alimentation	2 (5,9)	
Chauffage	2 (5,9)	
Cosmétiques artisanaux	0 (0,0)	
Environnement résidentiel	3 (8,8)	
Bricolage	0 (0,0)	
Pesticides	9 (26,5)	
Activités de loisirs	2 (5,9)	
Ménage – entretien	22 (64,7)	
Parfums d'ambiance	25 (73,5)	

de produits chimiques au domicile, conduisant à des expositions chez des patientes présentant des pathologies respiratoires (n=6) ; des situations d'exposition potentielle au monoxyde de carbone (n=2) ; la consommation d'eaux de pluie et de puits non traitées (n=2). Par ailleurs, des conseils de prévention ont été délivrés suite à l'identification de circonstances potentiellement exposantes à des agents reprotoxiques. L'objectif était de fournir aux patients les connaissances leur permettant de modifier leur comportement et d'adopter des habitudes de vie plus saines, permettant de diminuer leurs expositions domestiques aux substances chimiques en général et, par là-même, de réduire leurs expositions à des agents reprotoxiques. Les principales

Tableau 2

Expositions professionnelles et circonstances d'exposition extraprofessionnelle des patientes ayant consulté au Centre Artemis entre le 1^{er} septembre 2016 et le 1^{er} septembre 2017 pour pathologies de grossesse (N=108)

	Patientes N (%)
Emploi en cours	72 (66,7)
Exposition professionnelle (N=72)	45 (62,5)
Agents biologiques	1
Contraintes physiques	36
Métaux	1
Solvants organiques	3
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	0
Rayonnements ionisants	0
Pesticides	5
Médicaments	2
Réactif chimique	0
Fumées de soudage	0
Monoxyde de carbone	0
Statut tabagique	
Ex-fumeurs	33 (31,4)
Fumeurs	18 (48,6)
Non-fumeurs	52 (49,5)
Tabac durant la grossesse	27 (25,0)
Consommation d'alcool	
Jamais	28 (28,3)
Occasionnelle / Fréquente	71 (71,7)
Circonstances d'exposition extraprofessionnelle	108 (100)
Alimentation	1 (0,9)
Chauffage	3 (2,8)
Cosmétiques artisanaux	2 (1,8)
Environnement résidentiel	9 (8,3)
Bricolage	3 (2,8)
Pesticides	19 (17,6)
Activités de loisirs	5 (4,6)
Ménage – entretien	70 (64,8)
Parfums d'ambiance	70 (64,8)

thématiques abordées étaient l'aération, la limitation de l'usage des parfums d'ambiance et des produits volatils, le respect des bonnes conditions d'utilisation des produits utilisés. Des documents d'information reprenant les principaux messages de prévention, édités par les institutions en santé environnement ont été distribués à l'ensemble des patients.

Discussion

Les données présentées sont liées aux patients adressés dans le cadre d'une prise en charge clinique, il est donc possible que les cliniciens adressent à ce jour plus spécifiquement les patients chez lesquels ils suspectent des expositions environnementales

Tableau 3

Expositions professionnelles et circonstances d'exposition extraprofessionnelle des patientes ayant consulté au Centre Artemis entre le 1^{er} septembre 2016 et le 1^{er} septembre 2017 pour la survenue de malformations congénitales chez leur enfant (N=64)

	Patientes (N=64)
Âge moyen	32,5
Emploi en cours	41 (64,1)
Exposition professionnelle (N=41)	28 (68,3)
Agents biologiques	1
Contraintes physiques	20
Métaux	0
Solvants organiques	2
Hydrocarbures aromatiques polycycliques	0
Rayonnements ionisants	1
Pesticides	2
Médicaments	2
Réactif chimique	0
Fumées de soudage	1
Monoxyde de carbone	0
Statut tabagique	
Ex-fumeurs	24 (38,1)
Fumeurs	11 (17,5)
Non-fumeurs	27 (42,9)
Tabac durant la grossesse	16 (25,0)
Consommation d'alcool	
Jamais	3 (16,7)
Occasionnelle / Fréquente	15 (83,3)
Circonstances d'exposition extraprofessionnelles	64 (100)
Alimentation	6 (8,3)
Chauffage	4 (5,5)
Cosmétiques artisanaux	1 (1,4)
Environnement résidentiel	5 (6,9)
Bricolage	1 (1,4)
Pesticides	33 (45,8)
Activités de loisirs	1 (1,4)
Ménage – entretien	37 (51,4)
Parfums d'ambiance	27 (37,5)

(par exemple les patients ayant une activité professionnelle à fort risque d'exposition aux pesticides comme les agriculteurs). L'évaluation mise en place sur l'année 2018 devra permettre de connaître la proportion des patients adressés au Centre Artemis parmi ceux répondant aux critères de prise en charge. Pour les patients hospitalisés, le circuit de prise en charge fait qu'une sélection *a priori* des patients sur l'exposition est par contre peu probable.

À ce jour, les patients adressés au Centre Artemis ont déjà présenté une pathologie pour laquelle des facteurs de risque environnementaux ont pu contribuer à son apparition. Dans un processus de reproduction, une évaluation des expositions environnementales et la mise en place d'actions de prévention est préconisée

dans la littérature scientifique chez toutes les femmes avant le début d'une grossesse⁹. Toutefois cette évaluation est une tâche complexe et longue, qui nécessite des moyens financiers importants. Il existe d'autres leviers permettant de limiter l'exposition à des facteurs de risque environnementaux : 1) la réglementation, qui permet de ne pas creuser les inégalités sociales de santé en ne stigmatisant pas les personnes qui ne sont pas dans un processus de changement de comportement ; 2) la mise en place de conseils de comportement délivrés directement auprès de la population générale (exemple : conseils à destination des jeunes adultes en âge de procréer sur l'abandon de pratiques défavorables comme l'usage de pesticides en intérieur, les bougies d'ambiance, les désodorisants d'intérieur) ; 3) une démarche spécifique de prévention des risques au travail, notamment par le changement ou l'adaptation des postes des femmes voulant concevoir. Au Centre Artemis, la préconisation des changements de comportement est expliquée et ciblée, selon les activités décrites par les patientes, au cours d'un entretien face à face, ce qui peut faciliter l'adhésion. En outre, un des objectifs du Centre Artemis concerne la sensibilisation des médecins à la santé environnementale : cette sensibilisation se fait par l'envoi du compte rendu de la prise en charge environnementale à tous les médecins correspondants des patientes accueillies au Centre Artemis. Ce compte rendu résume l'entretien avec le patient et les conseils de prévention préconisés. L'acculturation à la santé environnementale et la connaissance de mesures de prévention est alors susceptible de bénéficier à l'ensemble de leur patientèle ; cette évolution des pratiques sera questionnée dans l'évaluation.

Perspectives

La mise en place du Centre Artemis s'est inscrite dans un calendrier initial de trois années (2016-2018) : la première a été consacrée à l'étude du contexte scientifique et la définition des méthodes et des outils utilisés, la deuxième marquée par le début de la prise en charge des patientes et la troisième sera une phase d'évaluation. En effet, cette action n'est pas une action probante pour laquelle un bénéfice a déjà été démontré. Il s'agit d'une action innovante, pour laquelle une démarche d'évaluation est engagée en 2018. Toutefois, ce centre répond déjà à plusieurs objectifs de la Stratégie nationale de santé 2018-2022, notamment celui de « *sensibiliser les usagers sur les comportements à adopter pour réduire leurs émissions et leur exposition aux risques environnementaux, notamment dans les territoires les plus exposés* »¹¹. Deux axes évaluatifs ont été identifiés : 1) évaluation du fonctionnement et de l'utilisation du Centre Artemis et 2) évaluation de l'impact des consultations au Centre Artemis.

En 2018, le Centre Artemis, appuyé par Santé publique France (Cire Nouvelle Aquitaine), va définir (i) les situations (cas groupés notamment) devant faire l'objet d'investigations spécifiques et (ii) une stratégie et des outils de prévention adaptés au public et au mode de fonctionnement du centre Artemis. Par ailleurs,

il s'agira de réaliser une évaluation auprès des utilisateurs des outils (professionnels) ainsi qu'auprès des récepteurs des messages, et d'évaluer l'opportunité et la faisabilité de déploiement de ce type d'outils dans les centres similaires en développement dans les autres régions. En effet, le Centre Artemis a été mis en place en septembre 2016 sur le CHU de Bordeaux dans un premier temps. D'autres centres sont en train de s'établir en France (au Centre hospitalier intercommunal de Créteil, à l'hôpital Fernand Widal de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, au CHU de Rennes, à l'Assistance publique-Hôpitaux de Marseille) avec une réflexion commune partagée. À terme, une base de données commune devrait être créée, permettant une vigilance sur les expositions environnementales et les troubles de la reproduction.

D'autre part, ces différents centres cliniques pourront être un appui pour la mise en place de programmes de recherche permettant d'identifier de nouveaux facteurs de risque environnementaux. ■

Remerciements

À l'ARS Nouvelle Aquitaine et à l'Anses pour leur soutien financier. À Claudine Mathieu, Pierre Chabanier, Olivier Tandonnet, Jérôme Harambat, Julie Thomas, Magali Labadie, Yves Goujon, Sylvie Mauvoisin, Marjorie Espiga.

Références

- [1] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm). Reproduction et environnement. Synthèse d'expertise collective. Paris: Inserm, 2011. 713 p. [Internet] <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/221>
- [2] Inserm. Pesticides. Effets sur la santé. Synthèse d'expertise collective. Paris: Inserm, 2013. 1001 p. [Internet] <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4819>
- [3] WHO/UNEP. State of the science of endocrine disrupting chemicals – 2012. An assessment of the state of the science of endocrine disruptors prepared by a group of experts

for the United Nations Environment Programme (UNEP) and WHO. 2012. 296 p. [Internet] <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>

- [4] Di Renzo GC, Conry JA, Blake J, DeFrancesco MS, DeNicola N, Martin JN Jr., *et al.* International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(3):219-25.
- [5] Mitro SD, Johnson T, Zota AR. Cumulative chemical exposures during pregnancy and early development. *Curr Environ Health Rep.* 2015;2(4):367-78.
- [6] Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: A summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environ Health.* 2013;12:6.
- [7] Slama R, Cordier S. Impact des facteurs environnementaux physiques et chimiques sur le déroulement et les issues de grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2013;42(5):413-44.
- [8] Hanson MA, Gluckman PD. Early developmental conditioning of later health and disease: Physiology or pathophysiology? *Physiol Rev.* 2014;94(4):1027-76.
- [9] McDiarmid MA, Gehle K. Preconception brief: Occupational/environmental exposures. *Matern Child Health J.* 2006;10(5 Suppl):S123-8.
- [10] Stotland NE, Sutton P, Trowbridge J, Atchley DS, Conry J, Trasande L, *et al.* Counseling patients on preventing prenatal environmental exposures: A mixed-methods study of obstetricians. *PloS One.* 2014;9(6):e98771.
- [11] Ministère des Solidarités et de la Santé. Stratégie nationale de santé 2018-2022. 104 p. [Internet] http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/dossier_sns_2017_vdef.pdf.

Citer cet article

Delva F, Coquet S, Manangama G, Teysseire R, Brochard P, Sentilhes L. Le centre Artemis, plateforme d'évaluation et de prévention de la santé environnementale dédiée à la reproduction, Bordeaux. Bilan de la première année d'activité 2016-2017. *Bull Epidémiol Hebd.* 2018;(22-23):486-92. http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2018/22-23/2018_22-23_5.html