

Exposition professionnelle parentale aux produits chimiques et troubles de l'appareil génital mâle chez l'enfant

Myriam BOUSLAMA | myriam.bouslama@inrs.fr

INRS – Evad – Paris - France

Mots clés : cancer du testicule, exposition professionnelle, hypospadias, perturbateurs endocriniens, pesticides, tumeurs germinales du testicule

Les hypospadias* et cryptorchidies* sont des malformations urogénitales dont l'incidence augmente dans plusieurs pays industriels (1). De même, les tumeurs germinales du testicule (TGCT) sont la forme de cancer la plus fréquente chez les hommes jeunes (15-39 ans) et l'incidence de cette pathologie augmente régulièrement depuis les 30 dernières années (2). Selon l'hypothèse du syndrome de dysgénésie testiculaire*, ces pathologies et la dégradation de la qualité du sperme auraient pour origine une exposition foetale aux produits chimiques, notamment aux perturbateurs endocriniens (PE)*(3). Chez l'homme, la relation causale entre l'exposition foetale aux PE et la survenue de ces pathologies chez l'enfant n'est pas démontrée. Plusieurs études épidémiologiques ont été conduites en population générale, mais les études en milieu professionnel sont plus rares (4). Une méta-analyse a montré une faible augmentation des risques d'hypospadias lors d'exposition professionnelle des parents aux pesticides (5). Les études sur les associations entre exposition professionnelle parentale aux PE et survenue de malformations urogénitales masculines sont discordantes. (6). Pour les TGCT, des excès de risque de survenue ont été observés pour différents métiers (agriculteur, métier de la construction, pompier, policier, militaire, ouvrier des industries du papier, du métal et du plastique) et différentes expositions à l'âge adulte (champs électromagnétiques, polychlorobiphényles, et pesticides), mais les résultats des études portant sur les effets d'une exposition prénatale sont contradictoires (2). Cette note présente deux études cas témoins évaluant, à l'aide de matrices emploi-exposition*, le lien entre les expositions professionnelles des parents et les pathologies de l'appareil reproducteur mâle chez le jeune garçon : la première étude évalue le lien entre l'exposition aux PE et l'hypospadias, la seconde évalue le lien entre l'exposition aux pesticides et les TGCT.

L'hypospadias est-elle associée à une exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens? Etude collaborative française contrôlée d'une cohorte de 300 enfants consécutifs sans anomalie génétique

Kalfa N, Paris F, Philibert P, Orsini M, Broussous S, Fauconnet-Servant N, Audran F, Gaspari L, Lehors H, Haddad M 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. *European urology* 2015 ; **68**(6):1023-1030.

Résumé

Réalisée dans le sud de la France, l'objectif de cette étude cas-témoins multicentrique est d'évaluer les associations entre les expositions prénatales environnementales et professionnelles aux PE et la présence d'hypospadias chez l'enfant. L'étude a été menée auprès de 300 enfants atteints d'hypospadias sans anomalies génétiques (exclusion des mutations des gènes du récepteur des androgènes*, MAMLD1* et SRD5A2*), recrutés en

milieu hospitalier entre 2009 et 2014 (âgés entre 0 et 12 ans) après un examen clinique et 302 enfants témoins hospitalisés pour appendicite aiguë principalement, invagination intestinale, traumatisme abdominal mineur ou sténose du pylore. Ces témoins ne présentaient pas de malformation congénitale, urologique, génitale, ou néphrologique, d'hernie inguinale, ou de maladies endocriniennes. Les cas et témoins ont été appariés sur l'origine ethnique. L'exposition professionnelle des parents aux PE a été évaluée par un questionnaire portant sur les types d'expositions et produits utilisés pendant la grossesse, et une matrice emploi-exposition. Les expositions environnementales ont été estimées par géocodage en fonction du code postal, des sources polluantes environnantes et de la distance. Avec le questionnaire, les résultats montrent que l'exposition professionnelle aux PE pendant la grossesse est plus fréquente chez les mères de garçons atteints d'hypospadias que chez les témoins (40,0 % versus 17,6 % ; OR^{*} = 3,1 ; IC 95 %^{*} = [2,1 ; 4,6]. Les substances incriminées sont principalement : les peintures / solvants / adhésifs (16 %), les détergents (11 %), les pesticides (9 %), les cosmétiques (6 %), et les produits chimiques industriels (4 %). En utilisant la matrice emploi-exposition, les métiers avec

exposition professionnelle aux PE sont plus fréquents chez les mères de garçons atteints d'hypospadias (19,8 % versus 10,3 %, $p < 0,002$). Par ordre de fréquence décroissant, les activités professionnelles concernées sont : les activités de nettoyage, la coiffure, l'esthétique, et le travail en laboratoire. De même les métiers avec exposition professionnelle aux PE sont plus fréquents chez les pères de garçons atteints (40,1 versus 27,5 %, $p = 0,02$). Les activités professionnelles concernées sont l'agriculture, le travail en laboratoire, les activités de nettoyage, la mécanique et la peinture. Enfin, la présence d'une usine d'incinération, d'une décharge, d'une usine chimique ou de culture intensive dans un rayon de 3 km autour du lieu d'habitation est plus fréquente chez les enfants atteints (13,3 % versus 6,6 %, $p < 0,0001$).

Commentaire

Les associations entre exposition professionnelle parentale et survenue d'hypospadias ont été observées dans des études cas-témoins basées sur des registres de malformations, qui ne prennent généralement pas en compte les formes mineures d'hypospadias. La force de cette étude repose sur le nombre important d'enfants inclus. Les cas ont été recrutés de manière prospective, après un examen clinique, mais l'évaluation de l'exposition est rétrospective. L'homogénéité des patients est assurée en se limitant aux hypospadias sans micropénis ou cryptorchidie et en excluant les principales causes génétiques par une analyse génétique moléculaire. Néanmoins, cette exclusion a supprimé plus de 25 % des patients, ce qui peut entraîner un biais de sélection*. Le recrutement de témoins hospitalisés permet d'améliorer le taux de participation, mais n'est pas représentatif de la population générale et peut également entraîner un biais de sélection. D'autre part, l'âge des cas varie entre 0 et 12 ans mais aucune information n'est fournie sur l'âge des témoins. Un biais de mémorisation* ne peut être écarté si la période entre l'inclusion et l'exposition prénatale est différente entre les cas et les témoins. Outre l'appariement sur l'origine ethnique entre les cas et les témoins, les autres facteurs d'ajustement tels que l'âge, l'âge maternel, la prématurité, les habitudes alimentaires ou le recours à la procréation médicale assistée n'ont pas été pris en compte dans l'analyse. Ceci est d'autant plus surprenant que les auteurs ont trouvé un taux de prématurité supérieur chez les cas par rapport aux témoins (21 versus 12 %, $p < 0,006$). Les matrices emploi-exposition ne permettent pas d'évaluer l'exposition professionnelle réelle des travailleurs (7). Des études évaluant l'exposition professionnelle à l'aide de biomarqueurs d'exposition* devraient être encouragées. Même si des études précédentes confortent les associations observées entre l'hypospadias et l'exposition professionnelle parentale aux pesticides (5), le métier de coiffeuse (8), ou l'exposition professionnelle maternelle aux solvants (9), les nombreuses limites méthodologiques de cette étude rendent difficile l'interprétation des résultats observés.

Tumeurs des cellules germinales testiculaires et exposition professionnelle parentale aux pesticides: une étude cas-témoins basée sur les registres dans les pays nordiques (étude NORD-test)

Le Cornet C, Fervers B, Dalton SO, Feychting M, Pukkala E, Tynes T, Hansen J, Nordby K-C, Béranger R, Kauppinen T. Testicular germ cell tumours and parental occupational exposure to pesticides: a register-based case-control study in the Nordic countries (NORD-TEST study). *Occupational and environmental medicine* 2015 ; 72(11):805-811.

Résumé

L'objectif de cette étude rétrospective cas-témoins, menée au Danemark, en Finlande, en Norvège et en Suède, est d'évaluer l'association entre l'exposition prénatale aux pesticides et le risque de développer des tumeurs des cellules germinales du testicule (TCGT). Les cas de TCGT diagnostiqués à partir de 1978 jusqu'en 2013 ont été identifiés à partir des registres des cancers de chacun des pays ($n = 9\ 569$). Les témoins ont été sélectionnés à partir de la population générale, et appariés sur l'année de naissance ($n = 32\ 028$). Les activités professionnelles des parents avant la naissance ont été obtenues dans les registres de recensement, sauf au Danemark où les données ont été obtenues par la Caisse de retraite complémentaire. Après harmonisation des activités professionnelles de chaque pays sur la classification finlandaise, les codes professionnels ont été traduits en une probabilité de niveau d'exposition en utilisant la matrice emploi-exposition finlandaise FINJEM. Les résultats ont montré que les cryptorchidies, l'hypospadias, ainsi que les antécédents familiaux de cancers testiculaires sont associés au TCGT. Après ajustement sur ces facteurs, aucune association significative entre l'exposition paternelle ou maternelle aux pesticides et le risque de TCGT n'a été observée ($OR = 0,83$; $IC95\% = [0,56 ; 1,23]$ et $OR = 1,03$; $IC95\% = [0,92 ; 1,14]$ respectivement). Une hétérogénéité entre les pays, probablement due au hasard, a été observée dans la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et le risque de TCGT, avec une relation positive au Danemark pour l'exposition paternelle ($OR = 2,98$; $IC\ 95\% = [1,61-5,52]$), et une relation négative en Suède pour l'exposition maternelle ($OR = 0,49$; $IC\ 95\% = [0,23-1,05]$).

Commentaire

Des associations positives ont déjà été observées entre les TCGT et le métier d'agriculteur ou des expositions régulières aux pesticides. Concernant les expositions prénatales, les études épidémiologiques sont rares et contradictoires, et les limites méthodologiques (faible nombre de cas et faible prévalence d'exposition) ne permettent pas d'interpréter avec fiabilité les résultats (2). En réunissant les données rétrospectives de quatre pays différents, cette étude représente l'étude la plus puissante évaluant l'association entre l'exposition parentale professionnelle aux pesticides en période prénatale et le risque de TCGT. Des limites

méthodologiques peuvent néanmoins expliquer l'absence d'association significative, notamment l'impossibilité d'évaluer l'exposition individuelle, la faible prévalence d'exposition pour les mères et les possibles erreurs de classification liées à l'utilisation d'une matrice emploi-exposition*. La matrice FINJEM donne une estimation par emploi des expositions aux pesticides selon de grandes catégories (insecticides, fongicides, herbicides) mais ne permet pas de distinguer l'effet d'une substance spécifique sur le risque de TCGT et ne prend pas en compte certains expositions professionnelles non agricoles, ce qui pourrait diluer les associations. D'autre part, l'exposition environnementale et domestique n'a pas été prise en compte comme facteur de confusion.

CONCLUSION GÉNÉRALE

En conclusion, la première étude montre à l'aide d'une matrice emploi-exposition une association significative entre l'exposition professionnelle prénatale aux PE et la survenue d'hypospadias chez le garçon. Au contraire, aucune association entre l'exposition prénatale aux pesticides estimée à partir de la profession et les TCGT n'a été mise en évidence dans la deuxième étude. La latence entre l'exposition et les TCGT étant plus longue que celle pour l'hypospadias, il est possible que les expositions cumulées au cours de la vie diluent les associations. Compte tenu de la faible incidence de ces pathologies et de leur temps de latence, les études cas-témoins ont été privilégiées. L'évaluation rétrospective de l'exposition dans ces études constitue une limite majeure et ne permet pas d'établir avec certitude un lien de cause à effet. Les cohortes de femmes enceintes, avec mesures de biomarqueurs pour évaluer l'exposition, ainsi que les études expérimentales permettent de mieux définir le rôle de chaque substance dans la survenue de ces pathologies. Contrairement à l'exposition environnementale qui est ubiquitaire et difficilement contrôlable, l'exposition professionnelle aux produits chimiques peut être évitée en appliquant la démarche de prévention du risque chimique : suppression, substitution, travail en système clos, mise en place de mesures de protection collective, individuelle, d'hygiène et d'urgence.

GENERAL CONCLUSION

In conclusion, the first study, using a job-exposure matrix, shows a significant association between prenatal occupational exposure to endocrine disruptors and hypospadias in the offspring. In contrast, no association between prenatal exposure to pesticides and TGCT, estimated from occupation, has been demonstrated in the second study. Compared with hypospadias, the latency between exposure and the onset of TGCT is longer, and the cumulative exposure throughout the lifetime could attenuate the associations. Given the low incidence of these diseases and their latency, case-control studies were largely used. Retrospective exposure assessment in these studies constitutes a major limitation and is not sufficient to establish a causal link. Cohorts of pregnant women, with biomarker measurements to assess exposure and experimental studies could better define the role of each substance in the occurrence of these diseases. Unlike environmental exposure, which is ubiquitous and difficult to control, occupational exposure to chemicals can be avoided by applying the chemical risk prevention methods: elimination, substitution, working in a closed system, implementation of collective, personal protection, hygiene and emergency measures.

Lexique

Androgènes : Hormones stéroïdes mâles.

Biais de mémorisation : Biais du fait que dans une étude rétrospective (cas-témoins le plus souvent), les sujets ne se souviennent pas des expositions passées de la même manière. Ce type de biais peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation d'une association.

Biais de sélection : Erreur systématique induite dans une étude à cause des méthodes adoptées pour choisir les participants à l'étude.

Biomarqueur d'exposition : Molécule détectable dans l'organisme qui reflète l'exposition de l'organisme à un polluant.

Cryptorchidie : Anomalie de l'appareil génital masculin se caractérisant par l'absence du testicule dans la bourse, due à un défaut de migration du testicule de l'abdomen vers les bourses pendant la vie fœtale.

Erreur de classification : Erreur qui attribue à un ou plusieurs sujets le caractère "non exposé" alors que le sujet a été exposé, et inversement.

Hypospadias : Malformation du pénis se caractérisant par la présence d'une implantation ectopique du méat urétral sur la face ventrale de la verge, et non à son extrémité.

Intervalle de confiance (IC95%) est un intervalle de valeurs qui a 95 % de chance de contenir la vraie valeur du paramètre estimé.

Matrice emploi-exposition : Tableau réalisé par des experts donnant la correspondance entre des intitulés d'emplois et des indices d'exposition à un agent toxique ; intensité, fréquence, et probabilité d'exposition pour les travailleurs occupant l'emploi considéré.

MAMLD1 (mastermind like domain containing 1): Gène susceptible d'être impliqué dans l'hypospadias.

Odds ratio (OR) ou rapport des cotes : Mesure statistique exprimant le degré d'association entre une exposition et un effet.

Perturbateur endocrinien (PE) : Molécule qui mime, inhibe ou modifie l'action d'une hormone et perturbe le fonctionnement normal d'un organisme.

SRD5A2 : Gène codant pour la 5-alpha-reductase, enzyme catalysant la conversion de testostérone en dihydro-testostérone, hormone indispensable à la différenciation masculine des organes génitaux externes et au développement du tractus uro-génital masculin.

Syndrome de dysgénésie testiculaire : Syndrome associant chez les sujets masculins au moins deux des anomalies suivantes : malformations de l'organe mâle reproducteur à la naissance, baisse de la qualité du sperme, problème de fertilité ou cancer du testicule à partir de l'adolescence. Ces symptômes semblent pouvoir être rapportés à une modification de la production de testostérone à un moment critique de la vie fœtale.

Publications de référence

1 Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Human reproduction update* 2001; **7**(3):282-286.

2 Beranger R, Le Cornet C, Schuz J, Fervers B. Occupational and environmental exposures associated with testicular germ cell tumours: systematic review of prenatal and life-long exposures. *PLoS one* 2013; **8**(10):

3 Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod* 2001; **16**(5):972-978.

4 Henrotin JB. Besoins d'études épidémiologiques sur les effets de l'exposition à de (s) perturbateur (s) endocrinien (s) en entreprises. Note Scientifique et Technique de l'INRS, mars 2014; NS 323, 196 p

5 Rocheleau CM, Romitti PA, Dennis LK. Pesticides and hypospadias: a meta-analysis. *Journal of pediatric urology* 2009; **5**(1):17-24.

6 Garlantezec R, Multigner L. Relation entre exposition professionnelle, anomalies de la fertilité et troubles de l'appareil reproducteur, revue de la littérature récente. *Bull Epidemiol Hebd* 2012; **7**:119-124.

7 Van Tongeren M, Nieuwenhuijsen MJ, Gardiner K, et al. A job-exposure matrix for potential endocrine-disrupting chemicals developed for a study into the association between maternal occupational exposure and hypospadias. *The Annals of occupational hygiene* 2002; **46**(5):465-477.

8 Vrijheid M, Armstrong B, Dolk H, et al. Risk of hypospadias in relation to maternal occupational exposure to potential endocrine disrupting chemicals. *Occup Environ Med* 2003; **60**(8):543-550.

9 Cordier S, Garlantezec R, Labat L, et al. Exposure during pregnancy to glycol ethers and chlorinated solvents and the risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2012; **23**(6):806-812.

Revues de la littérature

Kabir ER, Rahman MS, Rahman I. A review on endocrine disruptors and their possible impacts on human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2015, **40**(1):241-258.

Jorgensen A, Lindhardt Johansen M, Juul A, Skakkebaek NE, Main KM, Rajpert-De Meyts E. Pathogenesis of germ cell neoplasia in testicular dysgenesis and disorders of sex development. *Seminars in cell & developmental biology* 2015, **45**:124-137.

Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Buck Louis GM, et al. Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environment and Genetic Susceptibility. *Physiological reviews* 2016, **96**(1):55-97.

Autres publications identifiées

Fernández MF, Arrebola JP, Jiménez-Díaz I, et al. Bisphenol A and other phenols in human placenta from children with cryptorchidism or hypospadias. *Reproductive Toxicology* 2016, **59**:89-95.

Cette étude cas-témoins (28 cas d'hypospadias ou cryptorchidie et 51 témoins) évalue l'association entre l'exposition prénatale aux perturbateurs endocriniens et les malformations urogénitales mâles. L'exposition in utero au bisphénol A, benzophénones, et parabènes a été mesurée dans les échantillons de tissus placentaires. Les résultats ont montré une augmentation significative du risque de malformations avec le bisphénol A et le propylparabène (OR = 7,2 ; IC 95 % : [1,5-35,5] et 6,4 [1,2-35,5] respectivement).

Toft G, Jonsson BA, Bonde JP, et al. Perfluorooctane Sulfonate Concentrations in Amniotic Fluid, Biomarkers of Fetal Leydig Cell Function, and Cryptorchidism and Hypospadias in Danish Boys (1980-1996). *Environmental health perspectives* 2016; **124**(1):151-156.

Cette étude cas-témoins (270 cas de cryptorchidie, 75 cas d'hypospadias, et 300 témoins) évalue l'association entre les niveaux d'acide perfluorooctane sulfonique (PFOS) dans le liquide amniotique, la testostérone fœtale et l'insuline-like facteur 3 (INSL3), et la prévalence de la cryptorchidie et

l'hypospadias. Les résultats ont montré que l'exposition au PFOS était associée à une augmentation de 18 % des niveaux de testostérone fœtale et une diminution de 40 % d'INSL3, mais aucune association n'a été observée avec la cryptorchidie et l'hypospadias.

Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt