

Relations entre perturbation endocrinienne et bisphénol A, plomb et cadmium

Période : septembre 2010 à février 2011

Pierre CRETZAZ

Office fédéral de la santé publique – Unité de protection des consommateurs – Berne, Suisse

Mots clés : Bisphénol A (BPA), Cadmium, Développement pubertaire, Fonction reproductrice, Perturbateurs endocriniens, Plomb, Spermatozoïdes

Certains perturbateurs endocriniens sont soupçonnés de pouvoir induire chez l'homme des effets négatifs sur le développement et la fonction reproductrice. Cette note explore cette hypothèse en analysant deux études épidémiologiques entreprises aux États-Unis. La première étude traite des effets possibles du bisphénol A sur la fonction reproductrice des hommes, en utilisant comme marqueurs de cette fonction la qualité du sperme et le niveau sanguin de six hormones clés. La seconde étude épidémiologique se rapporte à deux métaux lourds (le plomb et le cadmium) et leurs effets possibles sur le développement pubertaire des filles, en utilisant comme marqueurs de ce développement l'inhibine B et l'hormone lutéinisante LH.

Impact sur la fonction reproductrice d'hommes fertiles des niveaux de bisphénol A trouvés dans l'environnement

Mendiola J, Jørgensen N, Andersson A, Calafat A, Ye X, Redmon J, Drobniš E, Wang C, Sparks A, Thurston S, Liu F, Swan S. Are environmental levels of Bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1286-1291.

Analyse

Le bisphénol A (BPA) est une des substances chimiques les plus utilisées au monde. Il se retrouve dans plusieurs types de matières plastiques qui peuvent entrer dans la composition d'emballages alimentaires. Il en découle une exposition de la majeure partie de la population, comme des études récentes de surveillance biologique (voir par exemple Calafat *et al.*, 2008) l'ont clairement fait apparaître. Le BPA a des effets estrogènes et anti-androgènes, et est considéré par plusieurs chercheurs comme un des perturbateurs endocriniens les plus dangereux pour la reproduction. Des études *in vivo* (voir par exemple Richter *et al.*, 2007) ont montré que le BPA peut induire une toxicité testiculaire chez le rongeur. L'exposition des rats au BPA pendant la gestation induit des effets sur le système reproductif tels qu'une baisse de la production de spermatozoïdes et du poids de l'épididyme, et une augmentation du poids de la prostate; une exposition lors de la puberté ou à l'âge adulte a induit une diminution de la concentration sérique de testostérone et de la quantité des spermatozoïdes dans plusieurs espèces de petits rongeurs. Plusieurs études (voir par exemple Carlsen *et al.*, 1992) ont fait apparaître au cours des dernières décennies une diminution progressive de la concentration de spermatozoïdes et du taux de testostérone chez l'homme. L'hypothèse a alors été faite que ces changements pourraient être dus, en partie du moins, à l'exposition aux perturbateurs endocriniens (voir par exemple Sharpe et Skakkebaek, 2008). Mais peu d'études ont examiné chez l'homme le lien entre la fonction reproductrice et l'exposition aux

perturbateurs endocriniens tels que le BPA.

La présente étude de Mendiola *et al.* (2010) examine chez des hommes fertiles le lien entre la concentration urinaire de BPA total et des marqueurs de la fonction reproductrice mâle (concentration des spermatozoïdes et concentrations sanguines d'hormones). Elle se base sur des mesures entreprises auprès de 375 volontaires recrutés de 1999 à 2005 dans quatre états américains (Californie, Minnesota, Iowa et Missouri), ceci dans le cadre de l'étude américaine « study for future families ». Tous les participants étaient des hommes fertiles, car ils ont été recrutés par le biais de cliniques prénatales dont les femmes enceintes au moment de l'étude avaient une grossesse normale non médicalement assistée. Les méthodes pour l'examen clinique, la collection des données et leur analyse ont été standardisées. Les volontaires ont rempli un formulaire et des échantillons de sang, urine et sperme leur ont été prélevés. La concentration de BPA dans l'urine a été mesurée par le laboratoire des CDC (Centers for Disease Control and Prevention), alors que les six hormones sanguines retenues (testostérone, estradiol, FSH⁽¹⁾, LH⁽²⁾, SHBG⁽³⁾, inhibine B⁽⁴⁾) ont été mesurées au Rigshospitalet de Copenhague. Le sperme a été examiné dans les différents centres de collecte, en déterminant son volume et les paramètres classiques des spermatozoïdes (concentration, morphologie, motilité).

La concentration urinaire de BPA dépassait, dans près de 90 % (338/375) des cas, la limite de détection de 0,4 µg/L, ce qui reflète bien la large exposition de la population au BPA. Les valeurs obtenues étaient cependant deux fois inférieures à celles récemment rapportées par le CDC aux USA (voir CDC 2008). Le fait que des hommes fertiles aient été retenus dans cette étude en est peut-être une raison. Le volume des éjaculats est apparu comme négativement corrélé à la concentration urinaire de BPA dans l'analyse univariée, mais pas dans l'analyse multivariée après ajustement sur les possibles facteurs de confusion. Aucun des autres paramètres classiques des spermatozoïdes n'était corrélé au taux de BPA dans l'une ou l'autre analyse. Cela pourrait

s'expliquer par le fait que la spermatogénèse nécessite chez l'homme environ trois mois, ce qui rend difficile la recherche d'une association entre la concentration urinaire de BPA et les caractéristiques du spermogramme. Il est aussi possible qu'une telle association soit plus difficile à trouver dans une population d'hommes fertiles exposés à de faibles niveaux de BPA que parmi des hommes infertiles ou exposés professionnellement à de hauts niveaux de BPA. Dans l'analyse univariée, aucune association significative n'a été observée entre la concentration urinaire de BPA et les concentrations sériques des hormones analysées. Dans l'analyse multivariée, après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le tabagisme, l'origine ethnique, le centre de prélèvement, la concentration urinaire de créatinine et l'heure de prélèvement, une corrélation inverse a pu être mise en évidence entre le taux urinaire de BPA et le FAI (index d'androgène libre⁽⁵⁾) et le rapport FAI/LH, alors qu'une association positive a été rapportée entre le BPA et la SHBG. L'index d'androgène libre, un des marqueurs de la testostérone biologiquement active, semble donc pouvoir être diminué suite à l'exposition au BPA. Il n'est donc pas exclu que l'exposition au BPA puisse affecter la production hormonale chez l'homme, même si cet effet du BPA apparaît faible comparativement à la variation diurne de l'index d'androgène libre et si on ne peut pas exclure que les associations observées ne soient pas causales.

Commentaire

Cette étude examine chez des hommes fertiles le lien entre des marqueurs de la fonction reproductrice mâle et le taux urinaire de BPA. Elle permet de compléter les études déjà faites sur des patients dont le couple souffre d'infertilité ou des travailleurs exposés à de hauts niveaux de BPA. Elle ne fait pas apparaître de lien entre une faible exposition au BPA et les paramètres de la qualité du sperme. Elle ne permet donc pas de confirmer certains résultats obtenus sur le rongeur, et d'autres études sur l'homme sont requises pour mieux pouvoir évaluer l'impact de faibles niveaux d'exposition de BPA.

La présente étude contient certaines limitations qui peuvent être discutées. Tout d'abord, les mesures du BPA, des hormones et du sperme ont été faites une seule fois. Cela ne permet pas de tenir compte de la variabilité dans le temps de ces paramètres, qui peut être élevée (par exemple pour la concentration de spermatozoïdes). Cette limitation rend délicate la recherche d'une corrélation entre le taux de BPA et la qualité/quantité de sperme et les taux hormonaux. Un suivi dans le temps aurait donc être préférable à une analyse ponctuelle. Différentes co-variables non contrôlées compliquent aussi cette recherche, par exemple les volontaires retenus n'étaient probablement pas exposés qu'au BPA mais à un cocktail de perturbateurs endocriniens. Tenir compte des interactions de ces agents est un des défis à relever dans les années à venir. D'autre part, l'exposition *in utero* aux perturbateurs endocriniens peut jouer un rôle central dans le déroulement de la spermatogénèse à l'âge adulte. La mesure urinaire du BPA entreprise dans cette étude ne permet pas d'estimer l'exposition *in utero*, dont l'impact ne peut donc pas être évalué dans la présente étude. Cette étude a porté

uniquement sur des hommes fertiles et ses résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à d'autres couches de la population. Le fait d'avoir recherché les effets d'un perturbateur endocrinien chez des hommes fertiles expose de plus l'étude au risque de résultats faussement négatifs par manque de sensibilité, sachant que les effets sur la qualité du sperme et les concentrations hormonales sont nécessairement faibles et, en conséquence, l'exposition au BPA est aussi faible. Il aurait été plus pertinent de doser le BPA urinaire chez des hommes fertiles, hypofertiles et stériles afin de pouvoir comparer les résultats entre ces différents groupes d'homme.

Effet chez des filles du plomb et du cadmium sur le taux d'inhibine B et d'hormone lutéinisante LH

Gollenberg A, Hediger M, Lee P, Himes J, Buck G. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1782-1787.

Analyse

Les perturbateurs endocriniens peuvent avoir un effet sur le déclenchement et la progression de la puberté. Une puberté précoce peut augmenter le risque d'obésité, de diabète et de certains cancers, alors qu'une puberté retardée peut entre autre diminuer la solidité osseuse. Il est donc important d'évaluer l'impact des contaminants environnementaux tels que les métaux lourds sur la puberté.

Des études sur l'animal ont fait apparaître que le plomb et le cadmium peuvent induire des effets sur la reproduction. Des études sur le rat ont par exemple indiqué que le plomb peut causer un retard dans l'ouverture du vagin et une diminution du taux d'estradiol à la puberté (Ronis *et al.*, 1998). Le cadmium peut induire chez le rongeur une baisse du taux de LH et d'estradiol (Zhang *et al.*, 2008). Peu d'études ont examiné chez les filles le lien entre le développement pubertaire et l'exposition aux perturbateurs endocriniens.

La présente étude de Gollenberg *et al.* (2010) vise à combler en partie cette lacune, en déterminant les concentrations sériques de LH et d'inhibine B de 671 filles âgées de 6 à 11 ans et ayant participées de 1988 à 1994 à la troisième étude américaine NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). Ces hormones ont été retenues car elles servent de marqueurs du développement pubertaire. Les concentrations de cadmium et de plomb ont été mesurées simultanément, respectivement dans l'urine et dans le sang de ces filles. Deux hormones reproductrices, l'inhibine B et l'hormone lutéinisante LH, ont été mesurées dans le sang. Ces hormones ont été retenues car elles servent de marqueurs du développement pubertaire. Les filles ont également été interrogées lors de visite à la maison et ont subi un examen médical. Pour l'interprétation des résultats, des valeurs limites d'hormones (inhibine B >35 pg/mL et LH >0,4 mUI/mL) ont été choisies *a priori* après analyse de la littérature, mais les auteurs indiquent qu'ils sont conscients des variabilités intra- et interindividuelles des concentrations sériques des hormones retenues; ces variabilités ne permettent

pas de fixer des seuils stricts permettant de distinguer les différentes étapes pubertaires.

Des concentrations moyennes de 0,12 ng/mL et de 25 µg/L ont été rapportées dans cette étude, respectivement pour le cadmium et le plomb. Cinq pourcent (32/671) des filles avaient une plombémie supérieure à 100 µg/L, le niveau d'alerte défini par le CDC pour les enfants (voir Bellinger 2008, qui définit le saturnisme infantile dans plusieurs pays dont les USA et la France).

La concentration moyenne de LH était de 1,01 mUI/mL et 36 % des filles présentaient une concentration sérique de LH supérieure à la valeur seuil de 0,4 mUI/mL; chez 48 % d'entre elles, la LH n'était pas détectable. Aucune relation significative n'a été observée entre la cadmiurie et la concentration sérique de LH. Une corrélation inverse a été mise en évidence entre plombémie supérieure à 50 µg/L ou inférieure à 10 µg/L d'une part et LH supérieure au 75^e percentile ou indétectable d'autre part, mais cette association n'était pas statistiquement significative (OR: 0,48; IC 75 %: 0,19 - 1,22).

La concentration moyenne d'inhibine B était de 16,5 pg/mL. Quatorze pourcent des filles avaient une concentration d'inhibine B supérieure à la valeur seuil de 35 pg/mL, et l'hormone était indétectable chez 60 % d'entre elles. Plusieurs différences ont été rapportées entre les filles présentant des taux d'inhibine B inférieurs et respectivement supérieurs à la valeur limite de 35 pg/mL. Les filles avec des taux supérieurs à 35 pg/mL étaient plus âgées ($p < 0,0001$), plus grandes ($p < 0,0001$) et plus minces ($p < 0,01$). Elles avaient aussi plus fréquemment une plombémie inférieure à 10 µg/L, alors qu'aucune association significative n'a été rapportée avec la cadmiurie. Le plomb pourrait donc être associé à un retard de l'augmentation du taux d'inhibine B. Dans le groupe des filles de 10-11 ans, celles dont la plombémie était inférieure à 10 µg/L avaient une concentration sérique d'inhibine B significativement plus élevée que celles dont la plombémie était comprise entre 10 et 49 µg/L ou au moins égale à 50 µg/L. Pour les 260 filles (40 %) dont la concentration sérique d'inhibine B était supérieure à la limite de détection, l'association inverse entre ce paramètre et la plombémie était plus marquée chez les filles dont la plombémie et la cadmiurie étaient élevées (respectivement supérieures ou égales à 50 µg/L et 0,27 ng/mL) que chez les filles avec uniquement de forts taux de plomb, et chez ces dernières plus que chez celles dont la plombémie et la cadmiurie étaient faibles (< 50 µg/L et $< 0,27$ ng/mL). Cela suggère que le cadmium peut renforcer l'impact du plomb sur le taux d'inhibine B.

Commentaire

Cette étude est à notre connaissance la première à examiner chez des filles le lien entre des marqueurs hormonaux pubertaires et les concentrations respectivement urinaires et sanguines de cadmium et de plomb. Les niveaux « élevés » de plombémie dans cette étude sont généralement inférieurs à 100 µg/L, seuil qui définit le saturnisme infantile. Cette étude fait apparaître que les filles de 10-11 ans dont la plombémie est la plus élevée ont des concentrations sériques plus faibles d'inhibine B. Cette relation inverse entre le plomb et l'inhibine B suggère que le plomb

pourrait induire un retard du déclenchement de la puberté et de sa progression par un mécanisme endocrinien (les études de Wu, Buck et Mendola (2003) et de Denham *et al.* (2005) avaient déjà suggéré une association entre retard pubertaire et plombémie). Comme l'inhibine B est produite dans les ovaires, il se pourrait que le plomb puisse agir directement à ce niveau des ovaires. Des études complémentaires sont requises pour tester cette hypothèse.

La présente étude contient certaines limitations qui peuvent être discutées. Tout d'abord, cette étude est transversale et il se peut que les expositions au plomb prénatales et antérieures aient joué un rôle plus important dans la diminution du taux d'inhibine B que l'exposition mesurée à l'âge de 6 à 11 ans sur les filles. Seul des études cohortes portant sur l'exposition *in utero* et postnatale permettraient d'éclaircir ce point. De plus, uniquement deux hormones ont été retenues comme marqueurs du développement pubertaire. Cette limitation découle de la faible quantité de sérum à disposition pour les analyses. La mesure de la FSH et de l'œstradiol permettrait de mieux étudier le mécanisme par lequel le plomb pourrait induire un retard de la puberté. Le fait qu'un grand nombre de filles (48 % pour la LH et 60 % pour l'inhibine B) présentaient des taux hormonaux inférieurs à la limite de détection a fortement réduit le nombre de données utilisables pour l'analyse statistique, limitant ainsi la capacité à détecter de faibles effets du cadmium et du plomb sur la puberté. Finalement, de nombreux paramètres peuvent jouer un rôle sur la puberté précoce de jeunes filles, entre autre les paramètres socioprofessionnels. Le surpoids et le stress sont par exemple associés avec une diminution de l'âge de la puberté des filles. Ce lien possible n'a pas été exploré dans cette étude. L'hypothèse suivante pourrait être faite: des filles d'un milieu défavorisé peuvent vivre dans des conditions sanitaires également défavorisées et par conséquent être plus exposées aux métaux lourds. Ainsi, une puberté précoce et une plombémie plus élevée pourraient être deux conséquences des conditions de vie (et pas la puberté précoce une conséquence d'une exposition au plomb).

CONCLUSION GÉNÉRALE

Deux études épidémiologiques étudiant les effets sanitaires possibles des perturbateurs endocriniens ont été présentées dans cette note. La première étude n'a pas pu montrer d'effet du bisphénol A sur la qualité du sperme d'hommes fertiles. Elle suggère cependant que le BPA pourrait affecter la production hormonale chez l'homme. La seconde étude a fait apparaître un mécanisme hormonal par lequel le plomb pourrait induire un retard du déclenchement de la puberté, le cadmium pouvant renforcer cet effet du plomb (effet synergique). Ces études épidémiologiques présentent cependant des lacunes qui ont été discutées, et qui sont inhérentes à leur caractère transversal (covariables, non prise en considération de l'exposition *in utero* et postnatale, mesure unique des paramètres retenus, etc.); leurs conclusions demandent

donc à être vérifiées dans d'autres études. Un grand travail reste donc à accomplir dans les années à venir pour mieux évaluer les modes d'action et les risques liés à l'exposition aux perturbateurs endocriniens, en particulier à de faibles doses d'exposition.

Lexique

- (1) FSH: la FSH (follicle-stimulating hormone) est l'hormone folliculo-stimulante. Elle est libérée par l'hypophyse, et agit sur les cellules de Sertoli produisant les spermatozoïdes.
- (2) LH: la LH (luteinizing hormone) est l'hormone lutéinisante. Elle est libérée par l'hypophyse, et agit chez l'homme sur les cellules de Leydig produisant les hormones sexuelles masculines.
- (3) SHBG: la testostérone circule dans le sang sous forme libre (en très faible quantité) ou liée à des protéines, principalement la SHBG (Sex Hormone-Binding Globulin) et l'albumine.
- (4) Inhibine B: l'inhibine est une hormone synthétisée par les cellules de la granulosa chez la femelle et par les cellules de Sertoli chez le mâle. Elle participe à la régulation du cycle menstruel, l'inhibine B étant produite pendant la 1^{re} phase du cycle ovarien alors que l'inhibine A est produite pendant la 2^e phase.
- (5) FAI: le FAI (free androgen index) est l'index d'androgène libre. Il tient compte des concentrations circulantes de testostérone et de SHBG (testostérone totale/SHBG).

Publications de référence

Bellinger D. Very low lead exposures and children's neurodevelopment. *Curr Opin Pediatr.* 2008; 20: 172-177

Calafat A, Wong L, Reidy J, Needham L. Exposure of the U.S. population to bisphenol A and 4-tertiary-octylphenol: 2003-2004. *Environ Health Perspect.* 2008; 116: 39-44

Carlsen E, Giwercman A, Keiding N et al. Evidence for decreasing quality of semen during the past 50 years. *BMJ.* 1992; 305: 609-613.

CDC 2008. NHANES 2003-2004 Laboratory Files, Lab 24: Environmental Phenols; Atlanta, GA. Available at http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2003-2004/lab03_04.htm.

Denham M, Schell L, Deane G et al. Relationship of lead, mercury, mirex, dichlorodiphenyldichloroethylene, hexachlorobenzene, and polychlorinated biphenyls to timing of menarche among Akwesasne Mohawk girls. *Pediatrics.* 2005; 115: 127-134

Richter C, Birnbaum L, Farabolini F et al. In vivo effects of bisphenol A in laboratory rodent studies. *Reprod Toxicol.* 2007; 24: 199-224

Ronis M, Badger T, Shema S et al. Effects on pubertal growth and reproduction in rats exposed to lead perinatally or continuously throughout development. *J Toxicol Environ Health.* 1998; 53: 327-341.

Sharpe R, Skakkebaek N. Testicular dysgenesis syndrome:

mechanistic insights and potential new downstream effects. *Fertil Steril.* 2008; 89: 33-38.

Wu T, Buck G, Mendola P. Blood lead levels and sexual maturation in U.S. girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Environ Health Perspect.* 2003; 111: 737-741

Zhang W, Pang F, Huang Y et al. Cadmium exerts toxic effects on ovarian steroid hormone release in rats. *Toxicol Lett.* 2008; 182: 18-23.

Revue de la littérature

Liang M. Endocrine disruptors in female reproductive tract development and carcinogenesis. *Trends Endocrinol Metab.* 2009; 20: 357-363.

Rezk B, Sikka S. "Development and reproductive disorders: role of endocrine disruptors in testicular toxicity". In: Ramesh C. Gupta (eds). *Reproductive and Developmental Toxicology.* 2011; 903-912

Waring R, Harris R. Endocrine disruptors - a threat to women's health? *Maturitas.* 2011; 68: 111-115.

Autres publications identifiées

Galloway T, Cipelli R, Guralnik J et al. Daily bisphenol A excretion and associations with sex hormone concentrations: results from the INCHIANTI adult population study. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1603-1608.

Cette étude vise à rechercher un lien entre le bisphénol A et les changements endocriniens (niveaux de testostérone et d'œstrogène) chez l'homme. Elle est donc intéressante à mettre en parallèle avec celle de Mendiola et al. (2010).

Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V et al. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1217-1222

Cet article traite des effets induits chez les rats femelles par l'exposition néonatale au bisphénol A. Il fait apparaître que l'exposition à de hautes doses de bisphénol A pendant la phase de différenciation sexuelle peut altérer l'axe hypothalamique-pituitaire-gonadal.

Reif D, Martin M, Tan S et al. Endocrine profiling and prioritization of environmental chemicals using ToxCast data. *Environ Health Perspect.* 2010; 118: 1714-1720.

Il est important de disposer d'outils permettant de prioriser les substances chimiques à tester quant à leur potentiel endocrinien. Le programme TopCast permet de le faire en se basant sur des tests in vitro. Les résultats obtenus avec TopCast pour 309 substances chimiques sont présentés dans cet article.

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Bisphenol A, Endocrine disruptors, Pubertal development, Sperm quality.