

Perturbateurs endocriniens : présence dans la population générale en Suède et possible implication dans la survenue de cryptorchidie

Période : septembre 2014 - mars 2015

Patrick THONNEAU | thonneaupatrick@yahoo.fr

INSERM – EA 3694 – Toulouse – France

Mots clés : bisphénol A, cryptorchidie, exposition fœtale, exposition maternelle, insuline-like facteur 3, perturbateurs endocriniens, parabènes, phtalates, testicule

La cryptorchidie, définie comme une non-descente testiculaire à la naissance, est la malformation congénitale masculine la plus fréquente. Il est aujourd'hui bien établi que la cryptorchidie est un facteur de risque majeur d'infécondité masculine et aussi de survenue du cancer du testicule (1-3). L'incidence de la cryptorchidie, estimée entre 1 et 3 %, est en augmentation depuis plusieurs décades dans la plupart des pays industrialisés (du moins dans les pays où cette malformation est systématiquement recherchée et consignée dans des registres régionaux et/ou nationaux) (4,5).

Cette augmentation d'incidence de la cryptorchidie s'inscrirait, pour de nombreux auteurs, dans un débat scientifique plus général d'une majoration récente des troubles de la reproduction masculine (baisse de la numération spermatique, augmentation d'incidence du cancer du testicule, de l'hypospadias¹) en lien avec un impact délétère de nos environnements (chimiques, physiques – professionnels ou personnels) sur les régulations hormonales de la fonction reproductrice.

De nombreux travaux (épidémiologiques, biochimiques, hormonaux ; *in vitro/in vivo* ; chez l'homme et l'animal) continuent d'être menés sur la mise en évidence d'effets environnementaux indésirables sur les fonctions reproductrices masculines (« perturbation endocrinienne ») (6-8). Dans ce contexte, la cryptorchidie constitue assurément un 'modèle' original et pertinent, d'une part par un timing connu (identification des deux phases successives de la descente testiculaire) et des régulations relativement bien établies des cascades hormonales régulatrices (testostérone, AMH, Inhibine, INSL3²) de la descente testiculaire (9,10). De plus, le laps de temps relativement court entre de possibles expositions survenues au cours de la période fœtale et la présence de la cryptorchidie à la naissance constitue un atout important dans l'identification de possibles expositions environnementales peri-fœtales.

Dans le premier article, les auteurs ont examiné chez des nouveau-nés cryptorchides comparés à des témoins non-cryptorchides, la présence de PCB³, phtalates⁴, DDE⁵ et bisphénol⁶ dans le sang du cordon et/ou dans le lait maternel ainsi que les dosages d'INSL3 dans le sang du cordon. Aucune relation n'a été mise en évidence entre les cas et les témoins pour les bisphénol, PCB, DDE, Phtalates. Une corrélation significative négative a toutefois été mise en évidence entre le taux de bisphénol A dans le sang du cordon et le taux de l'INSL3, indiquant une implication probable du bisphénol A dans la régulation/production de l'INSL3 (11).

Dans le second article, les auteurs ont examiné, en Suède, chez de jeunes enfants (6-11 ans) et leurs mères, la présence et les teneurs de diverses substances (phtalates, bisphénol A, parabènes, triclosan) considérées comme de potentiels « perturbateurs endocriniens », en couplant les dosages obtenus avec des questionnaires sur leurs modes de vie et habitudes alimentaires. Les résultats confirment d'autres données européennes et nord-américaines, en attestant la présence effective de ces produits dans des populations représentatives et pour lesquelles les expositions professionnelles sont peu suspectes. Il apparaît une nette corrélation entre les concentrations observées chez les enfants et chez leurs mères, mettant en jeu de possibles implications des modes alimentaires (enfants et mères) ou de soins cosmétiques (parabènes chez les mères) pour ces expositions (12-14).

La présence d'une corrélation négative entre l'Insuline-facteur 3 et la présence dans le sang du cordon de bisphénol A suggère un effet de type perturbateur endocrinien sur la descente testiculaire au cours du développement fœtal.

Chevalier N, Brucker-Davis F, Lahlou N, Coquillard P, Pugeat M, Pacini P, Panaïa-Ferrari P, Wagner-Mahler K, Fénelon P. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod* 2015 Feb;30(2):447-53.

Résumé

L'objectif de l'étude est de déterminer si une relation existe entre l'INSL3 (insuline-like facteur 3), le taux de testostérone et la présence d'un certain nombre de composés chimiques considérés comme des perturbateurs endocriniens (PCB, BPA, DDE, phtalates), chez 52 nouveau-nés cryptorchides (cas) comparés à 128 nouveau-nés non-cryptorchides (témoins), avec des prélèvements sanguins faits au moment de la naissance dans le cordon - étude menée dans deux hôpitaux français, de 2002 à 2006.

L'étude montre que les composés (PCB, PBA, DDE, phtalates) dosés ne sont pas significativement plus présents chez les nouveau-nés cryptorchides (cas) que chez les nouveau-nés non-cryptorchides (témoins) ; une tendance ($p=0.09$) est toutefois notée avec le monobutyl phtalate. Pour l'ensemble de la population étudiée (cas et témoins) une corrélation significativement négative ($p=0.01$) est mise en évidence entre le taux sanguin de bisphénol A (et uniquement pour ce composé) dans le cordon et l'insuline-like facteur 3, mais pas avec la testostérone.

Commentaire

Cette étude est l'une des rares menées chez l'homme sur l'implication possible de composés assimilables à des perturbateurs endocriniens quant à la survenue de cryptorchidie, en essayant d'identifier la part respective de certaines hormones régulant la descente testiculaire (testostérone, INSL3). La méthodologie est adéquate avec toutefois un faible nombre de cas enrôlés ($n=52$) ce qui limite la puissance de l'étude.

Les résultats demeurent surprenants quant à l'absence de différence significative (testostérone, niveau d'exposition aux différents composés chimiques) entre les cas et les témoins. De même, les niveaux mesurés de bisphénol A et de l'INSL3 dans le sang du cordon ne reflètent pas les conséquences de possibles effets chroniques environnementaux, et en particulier sur la descente testiculaire.

La relation trouvée dans ce travail entre bisphénol A et INSL3 est certes intéressante mettant en évidence des liens possibles entre « facteur environnemental et hormone de régulation de l'appareil reproducteur masculin », mais l'implication précise des perturbateurs endocriniens dans la cascade hormonale reproductrice humaine au cours de la vie fœtale reste encore à préciser.

Mesure de l'exposition aux phtalates, parabènes, bisphénol A et triclosan chez des mères suédoises et leurs enfants.

Larsson K, Ljung Björklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, Jönsson BA, Berglund M. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int.* 2014; Dec;73:323-33.

Résumé

Les auteurs ont mesuré, chez une population suédoise constituée de 98 paires « mères-enfants » (enfants âgés de six à onze ans), les taux urinaires des phtalates, parabènes, bisphénol A et de triclosan, ainsi que leurs principaux métabolites. Parallèlement, des questionnaires ont été remplis sur leurs principales caractéristiques, leurs modes de vie et alimentaires.

Les résultats montrent une présence effective de l'ensemble de ces composés chez les mères et leurs enfants, avec une forte corrélation entre les taux retrouvés chez les enfants et leurs mères. Toutefois, un niveau plus élevé de phtalates est

trouvé chez les enfants, et des taux de parabènes plus importants chez les mères (des différences ont été notées selon le mode de vie, rural *versus* urbain).

Le mode d'alimentation (chocolat, glaces et sodas) semble être un facteur significatif de la présence de phtalates de haut poids moléculaire, le niveau de parabènes étant quant à lui corrélé avec l'utilisation de produits cosmétiques et/ou de soins de beauté.

Commentaire

Cette étude, menée avec une méthodologie pertinente et des dosages de qualité, conforte la présence de composés chimiques, assimilables à de possibles perturbateurs endocriniens, dans une population représentative suédoise, enfants et adultes, recrutée en zone urbaine et rurale.

Les taux de phtalates, parabènes, bisphénol A et du triclosan retrouvés dans cette population sont comparables à ceux retrouvés dans d'autres pays européens et nord-américains (Canada, USA), ce qui montre que l'exposition à ces produits a été, et est, ubiquitaire avec des expositions touchant des populations relativement jeunes (enfants). Sans préjuger de la nocivité, ou non, de ces produits sur la sphère reproductrice hormonale, les très larges disséminations de ces produits et les imprégnations concomitantes humaines identifiées par cette étude doivent certainement amener à poursuivre les travaux d'évaluation des risques, et en particulier évaluer l'implication précise de ces différentes substances sur la descendance, chez des femmes exposées au cours de la grossesse.

CONCLUSION GÉNÉRALE

L'évaluation des risques environnementaux sur la reproduction humaine et, en particulier, de l'exposition à des produits assimilables à des perturbateurs endocriniens, demeure une priorité de santé publique, *a fortiori* devant l'augmentation récente et patente d'incidence de pathologies de la sphère reproductrice masculine (cryptorchidie, cancer du testicule, hypospadias). Ces deux études montrent, pour la première une implication possible de certains composés chimiques dans la régulation des cascades hormonales induisant, ou non, la descente testiculaire et, pour la seconde, une exposition forte et ubiquitaire de ces mêmes produits dans des populations d'adultes et de jeunes enfants.

GENERAL CONCLUSION

So far, assessment in male reproductive disorders in relationship with potential environmental or occupational exposure (with products considered as "endocrine disruptors") is still a challenging public health matter.

Both evaluated studies show firstly that INSL3 could be implicated through bisphenol A exposure in undescended testis, and secondly that chemical products such as bisphénol A, paraben, phtalates and triclosan are largely present in humans and could be linked to our way of living, food habits, use of cosmetics...

Lexique

- (1) Hypospadias : Malformation se manifestant par une implantation ectopique du méat urétral sur la face ventrale du pénis, et non à son extrémité
 - (2) INSL3
Insuline-like factor 3 : Protéine sécrétée par les cellules de Leydig essentielle à la première phase de la descente testiculaire lors du développement fœtal
 - (3) PCB : Les polychlorobiphényles (autrefois essentiellement utilisés dans les transformateurs) sont aujourd'hui présents dans de nombreux produits alimentaires, et en particulier stockés dans les graisses animales (classés en cancérogènes)
 - (4) Phtalates : Produits chimiques dérivés de l'acide phtalique et utilisés comme plastifiants et adhésifs. Ils interviennent dans la fabrication des jouets, des cosmétiques, des produits pharmaceutiques
Le plus utilisé, le DEHP (diethylhexylphtalate) est à l'origine de métabolites comme le MECPP (mono(2-ethyl-5-carboxypentyl) phtalate), le MEHP (mono(2-ethyl-5-hydroxyhexyl)phtalate) et le MEOHP (mono(2-ethyl-5-oxohexyl)phtalate)
 - (5) DDT et DDE : Pesticides persistants interdits dans l'Union Européenne
DDT : dichlorodiphényltrichloroéthane
p,p'-DDE : para,para-dichlorodiphényldichloroéthylène (métabolite principal)
 - (6) Bisphénol A (BPA) : Molécule chimique utilisée comme plastifiant, présente dans les emballages alimentaires et les canettes, mais également présent dans le matériel dentaire et des résines époxy
- ## Publications de référence
- (1) Hudson JM, Southwell BR, Li R, Ismail K, Harisis G, Chen N. The regulation of testicular descent and the effects of cryptorchidism. *Endocr Rev* 2013;**34**:725–752.
 - (2) McGlynn KA, et al. Adolescent and adult risk factors for testicular cancer. *Nat Rev Urol* 2012; **9**(6):339-49.
 - (3) Mieusset, R. et al., Clinical and biological characteristics of infertile men with a history of cryptorchidism. *Hum Reprod* 1995;**10**(3):613-9
 - (4) Boisen KA, Kaleva M, Main KM, Virtanen HE, Haavisto AM, Schmidt IM, Chellakooty M, Damgaard IN, Mau C, Reunanen M. Difference in prevalence of congenital cryptorchidism in infants between two Nordic countries. *Lancet* 2004;**363**:1264–1269.
 - (5) Toppari J, Kaleva M, Virtanen HE. Trends in the incidence of cryptorchidism and hypospadias, and methodological limitations of registry-based data. *Hum Reprod Update* 2001;**7**:282–286.
 - (6) Main KM, Skakkebaeck NE, Toppari J. Cryptorchidism as part of the testicular dysgenesis syndrome: the environmental connection. *Endocr Rev* 2009;**14**:167–173
 - (7) Lassen TH, Frederiksen H, Jensen TK, Petersen JH, Main KM, Skakkebaeck NE, Jorgensen N, Kranich SK, Andersson AM. Temporal variability in urinary excretion of bisphenol A and seven other phenols in spot, morning and 24-h urine samples. *Environ Res* 2013;**126**:164–170
 - (8) Yeh X, Zhou X, Wong LY, Calafat AM. Concentrations of bisphenol A and seven other phenols in pooled sera from 3–11 year old children: 2001-2002 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Sci Technol* 2012; **46**:12664–12671.
 - (9) Brucker-Davis F, Wagner-Mahler K, Delattre I, Ducot B, Ferrari P, Bongain A, Kurzenne JY, Mas JC, Fenichel P. Cryptorchidism at birth in Nice area (France) is associated with higher prenatal exposure to PCBs and DDE, assessed by colostrum concentrations. *Hum Reprod* 2008; **23**:1708-18.
 - (10) Wagner-Mahler K, Kurzenne JY, Delattre I, Berard E, Mas JC, Bornebush L, Tommasi C, Boda-Buccino M, Ducot B, Boule' C et al. Prospective study on the prevalence and associated risk factors of cryptorchidism in 6246 newborn boys from Nice area, France. *Int J Androl* 2011;**34**:499–510
 - (11) Chevalier N, Brucker-Davis F, Lahlou N, Coquillard P, Pugeat M, Pacini P, Panaïa-Ferrari P, Wagner-Mahler K, Fénelichel P. A negative correlation between insulin-like peptide 3 and bisphenol A in human cord blood suggests an effect of endocrine disruptors on testicular descent during fetal development. *Hum Reprod* 2015 Feb;**30**(2):447-453.
 - (12) Larsson K, Ljung Björklund K, Palm B, Wennberg M, Kaj L, Lindh CH, Jönsson BA, Berglund M. Exposure determinants of phthalates, parabens, bisphenol A and triclosan in Swedish mothers and their children. *Environ Int.* 2014; Dec;**73**:323-33
 - (13) CDC. Fourth National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals—updated tables, September 2013. *Centers for Disease Control and Prevention* (2013).
 - (14) Frederiksen H, J.K. Nielsen J.K, Morck T.A., P.W. Hansen PW, J.F. Jensen J.F, Nielsen O, et al. Urinary excretion of phthalate metabolites, phenols and parabens in rural and urban Danish mother–child pairs. *Int J Hyg Environ Health*, 216 (6) (2013):772–83.

Revue de la littérature

Albert O, Jegou B. A critical assessment of endocrine susceptibility of the human testis to phthalates from fetal life to adulthood. *Hum Reprod Update* 2014; **20**:231-49.

Conflits d'intérêts :

Les auteurs déclarent :

- n'avoir aucun conflit d'intérêt
- avoir un ou plusieurs conflits d'intérêt